

Postverlagsort Berlin

ARCHIV FÜR TOXIKOLOGIE

FÜHNER-WIELAND'S
SAMMLUNG VON VERGIFTUNGSFÄLLEN

UNTER MITWIRKUNG
DER DEUTSCHEN PHARMAKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
UND
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR GERICHTLICHE
UND SOZIALE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

B. BEHRENS

KIEL

H. OETTEL

LUDWIGSHAFEN/RH.

K. WAGNER

MAINZ

18. BAND, 4. HEFT

MIT 6 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 1. JULI 1960)



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1960

Archiv für Toxikologie

Fühner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen

Begründet 1930 von H. Wieland unter Mitwirkung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft. Band 1—14 unter dem Titel „Sammlung von Vergiftungsfällen“ redigiert von Band 1—4 von H. Fühner, von Band 5—15/2 von B. Behrens.

Verlag F. C. W. Vogel, Leipzig-Berlin, ab Band 11 (1941) Springer, Berlin.

Archiv für Toxikologie. Fühner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials in Heften, die zu Bänden zusammengefaßt werden. Der Preis des Bandes beträgt DM 78.—.

Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. B. Behrens, (24) Kiel, Hospitalstraße 20,
für Arbeiten allgemein toxikologischen Inhalts

Professor Dr. H. Oettel, (22b) Ludwigshafen/Rh., Gewerbehygienisch-
Pharmakologisches Institut der BASF,
für Arbeiten gewerbetoxikologischen Inhalts

Professor Dr. K. Wagner, (22b) Mainz, Langenbeckstraße 1,
für Arbeiten forensischen Inhalts

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 50 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist.

Wir bitten, die Hinweise auf der 3. Umschlagseite zu beachten.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301

18. Band	Inhaltsverzeichnis	4. Heft Seite
FAZEKAS, I. GY., Drei tödliche Alkoholvergiftungen; die Rolle endokriner Faktoren bei der Überempfindlichkeit gegenüber Alkohol		205
FAZEKAS, I. GY., und B. RENGEL, Tödliche Vergiftung (Selbstmord) mit Myosline und Phenobarbiturat		213
FAZEKAS, I. GY., Tödliche Vergiftung eines Kindes mit Wenckebach-Tabletten (Digitalis-Chinin-Strychnin)		224
SCHOLLMEYER, W., Plötzlicher Tod durch Trichloräthylen-Vergiftung bei Einwirkung dieses Giftes über längere Zeit		229
SCHAUAMANN, W., und M. SCHILLER, Über die Ursache des protrahierten Verlaufs von Vergiftungen mit E 605		236
PREUSS, FR. R., und E. MAYER, Zur Isolierung und Identifizierung des 1-Äthynyl-cyclohexyl-carbamats (Valamin) und seiner Stoffwechselprodukte. Mit 5 Textabbildungen		243
SCHIEBL, F., und H. WACHTER, Zum Nachweis der Wirkkomponenten von Saridon. Mit 1 Textabbildung		253

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Szeged (Ungarn)
(Direktor: Prof. Dr. I. Gy. FAZEKAS)

Drei tödliche Alkoholvergiftungen; die Rolle endokriner Faktoren bei der Überempfindlichkeit gegenüber Alkohol

Von

I. Gy. FAZEKAS

(Eingegangen am 28. Dezember 1959)

Einige Menschen können in ungewöhnlich großer Menge alkoholische Getränke vertragen, ohne schwerer beeinträchtigt zu werden, andere hingegen nehmen nur eine verhältnismäßig kleine Dosis Alkohol zu sich, und gelangen schon in einen schweren Vergiftungszustand, sterben eventuell sogar daran. Die Ursache dieser unterschiedlichen Empfindlichkeit ist eine viel umstrittene Frage.

Einige Verfasser halten eine verringerte Absorption, z. B. im Fall eines Magen-Darmkatarrhs, für die Ursache des Vertragens einer großen Alkoholdosis. ELBEL wies hingegen darauf hin, daß die Ursache der individuellen Empfindlichkeit dem Alkohol gegenüber überhaupt nicht bekannt ist. Allgemeine Erfahrung ist, daß besonders Kleinkinder dem Alkohol gegenüber empfindlich sind. Den Literaturangaben gemäß kann aber auch bei Kleinkindern die Empfindlichkeit dem Alkohol gegenüber verschieden sein.

Nach ELBEL beträgt die tödliche Alkoholdosis bei Erwachsenen 6—8 g pro kg Körpergewicht, bei Kindern von 3—7 Jahren 3 g pro kg. — Aber auch die Einverleibung von kleineren Alkoholmengen kann zum Tod führen; darauf wurde schon auf Grund unserer früheren Untersuchungen hingewiesen. So konnte z. B. bei einem 4jährigen Knaben nach Einverleibung von 4 dl 10%igen Weines der Tod festgestellt werden. In diesem Fall betrug die Dosis letalis 1,97 g/kg.

Im nachfolgenden sollen nun 3 von unseren Fällen veröffentlicht werden. Alle 3 weisen einstimmig darauf hin, daß zwischen der Überempfindlichkeit dem Alkohol gegenüber und der unregelmäßigen Funktion der innersekretorischen Drüsen ein Zusammenhang besteht.

Fall 1. Leiche eines 24jährigen zwerghaften, chondro-dystrophischen Jungen (Länge 119 cm, Schwere 43 kg). In den Mittagsstunden trank er während $\frac{1}{2}$ Std 5mal 2 dl 10%igen Weines auf nüchternen Magen. Nach etwa 1 Std Bewußtlosigkeit und 6 Std nach Einverleibung des Weines Exitus. — In dem 1 Liter 10%igen Weines befinden sich 100 cm³ Alkohol; diese Menge entspricht auf Grund des spezifischen Gewichtes des Alkohols (0,79) 79 g absoluten Alkohol. — Die tödliche Dosis betrug in diesem Fall 1,83 g pro kg Körpergewicht.

Sektionsbefund

Flüssiges Blut, Blutreichtum der Lungen, punktförmige Blutungen an den serösen Häuten, blutiger Schleim in den Luftwegen, $\frac{1}{2}$ Liter Flüssigkeit von alkoholischem Geruch im Magen, blutreiche Magenschleimhaut, volle Gallenblase, Blutreichtum der Dünndarmschleimhaut, der Leber, der Bauchspeicheldrüse, der Nieren, volle Harnblase mit $\frac{3}{4}$ Liter Urin.

Auffallend war, daß von den innersekretorischen Drüsen das Gewicht der beiden Nebennieren insgesamt 5,86 g betrug. Das Gewicht der beiden Nebennieren von 10 gesunden, infolge Unfall verstorbenen 24jährigen Männern wurde hingegen im Mittelwert für 10,13 g gefunden. Demnach betrug also das Gewicht der beiden Nebennieren bei dem alkoholvergifteten chondro-dystrophischen Zwerg um 4,27 g, das ist um 42,05 % weniger, als das Durchschnittsgewicht der normalen Kontrollneben-nieren. — Das Durchschnittsgewicht der beiden Nebennieren von gesunden, infolge Unfall verstorbenen, 3—4jährigen Kindern wurde für 6,35 g gefunden. Das Gewicht der beiden Nebennieren des chondro-dystrophischen Zwerges betrug also um 0,49 g, d. h. um 7,7 % weniger als das Durchschnittsgewicht der beiden Nebennieren von 3—4jährigen Kindern. Es kann nun festgestellt werden, daß die Nebennieren des chondro-dystrophischen alkoholvergifteten Zwerges auffallend und in hohem Maße hypoplastisch waren. Im Einklang damit wurde bei ihm ein 30 g schwerer Thymus, also ein Thymus persistens vorgefunden. — Nach den Literaturangaben (LIEBMANN, SZENDI u. a.) kann im Fall von chondro-dystrophischem Zwergwuchs in der Regel eine Nebennierenhypoplasie festgestellt werden. Dieser Fall lenkte unsere Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit, daß die unzulängliche Funktion der Nebennieren bei der Überempfindlichkeit gegenüber dem Alkohol eine Rolle spielen könne.

Fall 2. Eine 20jährige Frau trank um 7 Uhr abends etwa 1 Liter Wein. Nach 1 Std Übelsein, Schwindel, im Bett Erbrechen, nach etwa 2 Std Bewußtlosigkeit, dann Krämpfe. — Mit Krankenwagen in die Klinik gebracht, verstarb Patientin etwa 4 Std nach dem Weingenuß.

Die Sektion wurde 10 Std nach dem Tod durchgeführt. Dem rechten Herzen entnommenes Blut enthielt nach WIDMARK $5,68^0_{/100}$ Alkohol. Dieser Wert entspricht — das Körpergewicht (41 kg) der Patientin in Betracht gezogen — 139,728 g absolutem Alkohol, oder 1 Liter 14%igen bzw. 1,4 Liter 10%igen Weines. — In diesem Fall betrug die Dosis letalis 3,4 g pro kg Körpergewicht, d. h. ungefähr die Hälfte der für Erwachsene angegebenen tödlichen Dosis.

Sektionsbefund

41 kg/144 cm. Ausgedehnte, dunkelcyanotische Leichenflecke, erweiterte Pupillen, trübes Serum in den Brüsten, Blutfülle der harten und der weichen Hirnhaut, Blutreichtum und Ödem des Gehirns, flüssiges Blut, Verdickung der Mitralklappe, kleingradige Myokardnarben, enges Gefäßsystem (Aorta am Beginn von 50 mm

Umfang), Blutreichtum und Ödem der Lungen, Blutfülle der Schleimhaut der Luftwege, im Magen 100 cm³ rötliche, nach Alkohol riechende Flüssigkeit, Blutreichtum und punktförmige Blutungen an der Magenschleimhaut, 110 g schwere Milz, Blutfülle und fleckenartige kleinere Blutungen in der Milzsubstanz, 220 g schwere Nieren, Blutreichtum der Nieren, 1350 g schwere Leber, Blutreichtum und fleckige-fettige Degeneration der Leber, 12,5 × 9,5 × 4 cm große Gebärmutter, 5 cm lange Frucht in unversehrter Hülle in der Uterushöhle, großes Corpus luteum im rechtsseitigen Eierstock (Gravidität im 2. Monat).

Innersekretorische Drüsen. *Hypophyse* 0,60 g schwer, also nicht größer als das normale Durchschnittsgewicht von Nichtgraviden. Mikroskopisch konnten aber in der Adenohypophyse charakteristische Graviditätszellen gesehen werden (ERDHEIM u. STUMME). Bekanntlich funktioniert die Adenohypophyse während der Schwangerschaft in gesteigertem Maße und bildet Thyreotrop-, Gonadotrop-, Corticotrop- und Melanotrophormone in größerer Menge.

Glandula thyreidea 21,60 g schwer; das entspricht dem normalen Durchschnittsgewicht von Nichtgraviden gleichen Alters. Histologisch konnten aber die Zeichen der gesteigerten Schilddrüsenfunktion festgestellt werden. Solche Zeichen waren: große, mit Kolloid gefüllte Acini, warzenartige Wucherung der Acinusepithelzellen, Vermehrung und Blutreichtum des Lymphoidgewebes im Interstitium, Zellenmitosen. WEHEFRITZ, WEGELIN, SPIRITO u. a. beschrieben schon lange diese Veränderungen als Zeichen der durch Gravidität bedingten gesteigerten Funktion der Schilddrüse.

Das Gesamtgewicht beider *Nebennieren* betrug 8,0 g; das ist um 2 g (20%) weniger als das Durchschnittsgewicht (10 g) der Nebennieren von nichtgraviden Frauen gleichen Alters und um 4,25 g (34,6%) weniger als das Durchschnittsgewicht (12,25 g) der Nebennieren von Frauen in gleichem Schwangerschaftszustand. Die Nebennieren waren also unzweideutig hypoplastisch trotz des 2. Schwangerschaftsmonats. DELAMAREE, WEHEFRITZ und BERBLINGER, dann auch andere wiesen nach, daß sich die Nebennieren unter dem Einfluß der Schwangerschaft vergrößern und in gewissem Maße hyperfunktionieren. — Histologisch wurde die Rindensubstanz der Nebennieren stellenweise für schmaler, anderswo etwas breiter gefunden. Die Zellen der Zona glomerularis waren lipoidarm, ihr Kern aber reich an Chromatin. In der Zona fasciculata wurden lipoidarme und -reiche, fleckenartige Gebiete beobachtet, mit chromatinarmen bzw. chromatinreichen Zellkernen. Die Zellen der Zona reticularis erwiesen sich meistens als lipoidarm. Auf Grund des histologischen Bildes kann auf eine Hypofunktion der Nebennierenrinde gefolgert werden, obwohl die Gravidität im allgemeinen eine Hyperfunktion der Nebennierenrinde verursacht.

Thymus 35 g schwer, also etwa um 100% schwerer als bei nichtgraviden Frauen gleichen Alters. — Histologisch zeigten sich Blutfülle,

Zellenreichtum, die Zellkerne zeigten sich reich an Chromatin. — Der vorgefundene Status thymicus steht im Einklang mit dem hypoplastisch-hypofunktionierenden Zustand der Nebennieren.

In diesem Fall konnten also eine konstitutionell bestehende Nebennierenhypoplasie, die Hypofunktion der Nebennierenrinde, ein damit zusammenhängender Status thymicus, graviditätsbedingte Hyperfunktionszeichen der Hypophyse und der Glandula thyroidea sowie ein Corpus luteum verum vorgefunden werden.

Fall 3. Ein 15 kg schweres Mädchen von $4\frac{1}{2}$ Jahren trank ein halbes Dezi 52%igen Rums auf nüchternen Magen und starb nach 12 Std unter Alkoholvergiftungssymptomen. In diesem Fall betrug die tödliche Dosis 1,37 g/pro kg Körpergewicht, die Literaturangaben zeigen bei gleichaltrigen Kindern 3 g/kg.

Die Blutalkoholuntersuchung nach WIDMARK ergab folgende Daten: das Blut enthielt 5 Std nach Einverleibung des Rums 0,67⁰/₁₀₀, der Liquor nach 10 Std 0,38⁰/₁₀₀, das Blut bei der Sektion 18 Std nach dem Tod 0,42⁰/₁₀₀, der Urin gleichzeitig 1,25⁰/₁₀₀ Alkohol. Entsprechende Rechnungen bestätigten, daß tatsächlich eine einem halben Dezi 52%igen Rums entsprechende Alkoholmenge (20,54 g absoluten Alkohols) in den Organismus gelangte.

Sektionsbefund

Blutreichum und Ödem der weichen Hirnhaut, Blutreichum und Ödem des Gehirns, akute Lungenerweiterung, Blutfülle und Ödem der Lungen, fleckenartige Blutungen in der Lungensubstanz, beginnende Herdpneumonie, fettige Degeneration und Herdnekrosen in der Leber, fleckenartige Blutungen in der Milz, fleckige Blutfülle und Blutarmut der Nieren.

Histologische Befunde

Demyelinisationsherde im Corpus striatum, mit Fettkörnchen beladene Wanderzellen um die Gefäße der verschiedenen Hirngebiete und im Gefäßlumen, Degeneration der Ganglienzellen in den verschiedenen Gebieten der Hirnrinde und der basalen Ganglien, kleine Blutungen in der Herzmuskulatur, fettige Degeneration in den Leberzellen, Herdnekrosen von geringerem und größerem Ausmaße in der Leber, Zerfall der Leberzellbalken in einzelnen Bezirken, Erweiterung der mit Blutserum gefüllten Lebercapillaren, Leberzellen in den Lebervenen (Leberzellmobilisation), Leukocyten in den Gefäßen der verschiedenen Organe mit schwärzlichen Körnchen beladen und zerfallen, die Gefäßendothelzellen mit schwärzlichen Körnchen beladen und abgestoßen, die Kupfer-Zellen gedunsen und mit schwärzlichen Körnchen beladen, Nephrose in den Nieren.

Das Gesamtgewicht der beiden Nebennieren betrug 4,12 g, also weniger als das Durchschnittsgewicht (6,35 g) der beiden Nebennieren von den Kontrollmädchen gleichen Alters. Die Nebennieren des alkoholvergifteten Mädchens betrugen also um 2,23 g, das ist 35,3% weniger als die Normalen. — *Histologisch* wurde die Rindensubstanz der Nebennieren für auffallend schmal gefunden und in allen 3 Schichten fleckenartige,

lipoidfreie und lipoidarme Gebiete beobachtet; Kern der Rindenzellen in diesen Bezirken klein und chromatinarm. All diese Zeichen weisen auf die Hypofunktion der Nebennierenrinde hin.

Im Einklang damit betrug das Gewicht des *Thymus* 46,5 g, was im Verhältnis zu dem Durchschnittswert der Kontrollen (14,4 g) eine 222,9%ige Vergrößerung bedeutet. — *Histologisch* zeigten sich im Thymus Blutreichtum, großer Zellenreichtum, Chromatinreichtum der Zellkerne, also die Zeichen der Hyperfunktion (Status thymicus).

Das Gewicht der *Schilddrüse* betrug 8,75 g, das sind um 6,22 g (245,9%) mehr als der Durchschnittswert der Kontrollen (2,53 g). — *Histologische Befunde*: An den Schnitten der Schilddrüse verschieden große, mit Kolloid gefüllte Acini, in ihnen Vacuolen und Acinusepithelzellen. Die meisten Acinusepithelzellen waren würfelförmig, es gab aber auch zahlreiche teils oder ganz zylinderförmig gewordene Acinusepithelzellen. Ihr Kern lagerte an der Zellbasis. Das Acinusepithel war im allgemeinen einreihig, aber in mehreren Acini konnten 2—3reihiges Epithel oder Epithelknospen beobachtet werden. In einigen Acini zeigten sich kleinere Blutungen. Die Gefäße des interstitiellen Bindegewebes waren erweitert und blutvoll (Hyperfunktion).

Das Gewicht der *Hypophyse* betrug 0,35 g (Kontrolldurchschnittswert: 0,31 g), also um 0,04 g (12,9%) mehr. — *Histologisch* zeigten sich große Blutfülle in der Adeno- und Neurohypophyse, subcapsuläre Blutung an der Grenze der beiden Lappen; die Eosinophilzellen vermehrt, ihr Plasma vergrößert und reich an Körnchen, ihr Kern vergrößert und chromatinreich, es waren sogar zweikernige Eosinophilzellen zu beobachten. Basophilzellen in verhältnismäßig kleiner Anzahl, ihr Zellplasma klein, arm an Körnchen, blaß zu färben, auch ihr Kern klein und chromatinarm. — Die Eosinophilzellen zeigten also auf Hyperfunktion, die Basophilzellen auf Hypofunktion.

Das Gewicht der beiden *Ovarien* betrug 2,10 g, um 0,84 g (74,6%) mehr als der Durchschnittswert der Kontrollen (1,26 g). — *Histologisch* konnte keine Abweichung von der Norm festgestellt werden.

Kern der Drüsenzellen des *Pankreas* im allgemeinen gut zu färben, ihr Plasma aber ein bißchen gedunsen. Zerstreut einige kleinere nekrotische Herde mit Infiltration von Lympho- und Monocyten.

Besprechung

Frühere Beobachtungen weisen darauf hin, daß im Falle eines Status thymicus der Organismus den beeinträchtigenden Einflüssen gegenüber eine größere Empfindlichkeit zeigt. Nach den Untersuchungen anderer kann die Thymusvergrößerung (bzw. Vergrößerung der Lymphorgane) als Folge der verminderten Nebennierenrindenfunktion entstehen.

Bekanntlich wird der in den Organismus gelangte Alkohol zu 80% durch die Alkoholdehydrogenase der Leber abgebaut, 10% durch das Katalasesystem oxydiert, weitere 10% durch die Nieren und Lungen ausgeschieden. Auch die Tatsache ist bekannt, daß die Corticosteroide der Nebennieren bei der Leberfunktion eine wichtige Rolle spielen, da sie die Glykogenspeicherung in der Leber bzw. die Glykoneogenese, die Funktion der Leberenzyme, die Eiweißsynthese befördern, an der Enzymbildung teilnehmen usw. Es ist nun anzunehmen, daß in unseren Fällen die hypoplastische Nebennierenrinde mit ihrer verminderten Funktion wegen der ungenügenden Corticosteroidbildung die Insuffizienz der Leberfunktion und die Verminderung der Alkoholdehydrogenase in der Leber und dadurch die Verminderung des Abbaus des in den Organismus gelangten Alkohols verursachte. Mit der mangelhaften Corticosteroidbildung sind die fettige Degeneration und die größeren, kleineren nekrotischen Herde in der Leber gut zu vereinbaren, da wegen der Verminderung der Aktivität der Alkoholdehydrogenase der Alkoholabbau langsamer wurde, und so die unmittelbar beeinträchtigende Wirkung des Alkohols an den Leberzellen (und auch anderen Parenchymzellen) andauernd zur Geltung kommen konnte.

Nach DONTCHEFF (1937, 1939) hemmt das Thyroxin elektiv die Funktion der Leberalkoholdehydrogenase. Da in unserem 2. und 3. Fall eine Vergrößerung der Schilddrüse bzw. auf Hyperfunktion hinweisende histologische Zeichen vorzufinden waren, besteht kein Zweifel darüber, daß die gesteigerte Thyroxinbildung der Schilddrüse bzw. deren verminderte Wirkung auf die Aktivität der Leberalkoholdehydrogenase die Oxydation des Alkohols in der Leber gleichfalls hemmt. Die gesteigerte Schilddrüsenfunktion förderte also dadurch die andauernde, die Leber beeinträchtigende Wirkung des Alkohols. Auf diese Weise sind auch die schweren Leberveränderungen (fettige Degeneration, Nekrosen) erklärbar.

Letzten Endes kann also durch die Hypofunktion der Nebennierenrinde, durch die Hyperfunktion des Thymus und der Schilddrüse sowie durch die Herabsetzung der Aktivität der Alkoholdehydrogenase in der Leber die in unseren Fällen beobachtete Überempfindlichkeit gegenüber dem Alkohol gut erklärt werden.

Die histologischen Veränderungen der übrigen Organe können auf die unmittelbar beeinträchtigende Wirkung des Alkohols, auf die Wirkung des im Laufe des Alkoholabbaus entstandenen Acetaldehyd und der Essigsäure sowie auf die Wirkung der infolge Kreislauf- und Atmungsstörungen auftretenden Acidose zurückgeführt werden. Die Veränderung und Ablösung der Endothelzellen, die an den Leukoeyten beobachteten Erscheinungen, die Erweiterung der Lebercapillaren und die Leberzellmobilisation werden für histologische Zeichen eines Schocks gehalten,

der unter der Wirkung des aus den beeinträchtigten Zellen freigewordenen Histamins auftritt. All das trug gleichfalls zum Eintritt des tödlichen Endes bei. (Über diese letzteren Veränderungen wurde in früheren Mitteilungen und an der Tagung Ungarischer Pathologen 1958 eingehender schon berichtet.)

Zusammenfassung

Ein 24jähriger chondro-dystrophischer Zwerg trank 1 Liter 10%igen Wein, eine 20jährige Frau im 2. Schwangerschaftsmonat 1 Liter 14%igen Wein, ein $4\frac{1}{2}$ jähriges Mädchen ein halbes Dezi 52%igen Rum. Nach Einverleibung der Getränke verstarben sie unter Alkoholvergiftungssymptomen. Im 1. Fall figurierte 1,83 g/kg, im 2. Fall 3,4 g/kg, im 3. Fall 1,37 g/kg Alkohol als tödliche Dosis; all diese Werte bleiben weit unter der für Erwachsene und Kinder angegebenen tödlichen Dosis (6—8 g/kg bzw. 3 g/kg).

In allen 3 Fällen wurden eine Hypoplasie der Nebennieren, auf die Hypofunktion der Nebennierenrinde hinweisende histologische Zeichen, Status thymicus, in den letzten 2 Fällen außerdem Hyperplasie der Glandula thyreoidea und auf Hyperfunktion hinweisende histologische Veränderungen sowie — damit in vollem Einklang — Hypo- und Hyperfunktionsveränderungen der Adenohypophyse beobachtet.

Die Hypofunktion der Nebennierenrinde und die Hyperfunktion der Glandula thyreoidea (infolge der Verminderung der Alkoholdehydrogenase in der Leber) erklären gut die beobachtete Überempfindlichkeit dem Alkohol gegenüber und die vorgefundene Leberbeeinträchtigung. Es ist anzunehmen, daß in ähnlichen Fällen die Verabreichung von Corticosteroiden und Alkoholdehydrogenase erfolgreich wäre.

Literatur

- BERBLINGER, W.: Hypophysenbefund nach Bestrahlung der Ovarien. *Klin. Wschr.* **10**, 1445 (1931).
- DONTCHEFF, L.: Evolution de la vitesse d'oxydation de l'alcool éthylique au cours du jeune chez le rat blanc. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **126**, 462 (1937).
- DONTCHEFF, L.: Parallélisme entre la réadaptation à l'utilisation des glucides et la vitesse d'oxydation de l'éthanol après jeûne prolongé chez le rat blanc. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **130**, 1404 (1939).
- DONTCHEFF, L.: Influence des ingestions de thyroïde sur la vitesse d'oxydation de l'éthanol chez le rat blanc. Mécanisme d'action de la tyrosine. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **130**, 1410 (1939).
- ELBEL, H.: Neues zur Blutalkoholfrage. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **30**, 218 (1938).
- ELBEL, H.: Über die tödliche Alkoholvergiftung, besonders bei Kindern. (Mit einem kasuistischen Beitrag.) *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **33**, 44 (1940).
- ERDHEIM, J., u. E. STUMME: Über die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. *Beitr. path. Anat.* **46**, 952 (1909).
- FAZEKAS, I. GY.: Plötzlicher Tod infolge des durch die Harnröhrenperforationen in den Blutkreislauf gelangten Röntgenbreies. *Z. Urol.* **47**, 673 (1954).

- FAZEKAS, I. GY.: Tödliche Pyramidonvergiftung bei einem Säugling mit besonderer Berücksichtigung der histologischen Veränderungen. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 46, 74 (1957).
- FAZEKAS, I. GY.: Tödliche Alkoholvergiftung bei einem Kind. Arch. Toxikol. 17, 183 (1958).
- FAZEKAS, I. GY.: Microscopic studies in fatal cases of shock. Acta Morph. Acad. Sci. Hung. Suppl. 8, 54 (1959).
- FAZEKAS, I. GY., u. A. DÓSA: Beiträge zum Mechanismus des Salvarsantodes. Arch. Derm. Syph. (Berl.) 198, 89 (1954).
- LIEBMAN, I.: Chondrodystrophia foetalis. Orv. Hetil. 72, 1201 (1928).
- SPIRITO, F.: Sul valore e sul meccanismo di produzione de speciali reperti polmonari consecutivi ad iniezioni endoperitoneali ed endopleuriche di elementi cellulari e di elementi inerti. Arch. Ostet. Ginec. 17, 337 (1923). Ref. Ber. ges. Gynäk. Geburtsh. 3, 121 (1924).
- SZENDI, B.: Ein Fall von Chondrodystrophia fetalis. Jb. Kinderheilk. 143, 49 (1934).
- WEGELIN, C.: Drüsen mit innerer Sekretion. Schilddrüse. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie (F. HENKE u. O. LUBARSCH), Bd. 8, S. 59—62. 1926.
- WEHSEFRITZ, E.: Systematische Gewichtsuntersuchungen an Ovarien mit Berücksichtigung anderer Drüsen mit innerer Sekretion, sowie über ihre Beziehungen zum Uterus. Z. menschl. Vererb. u. Konstit.-Lehre 9, 161 (1923).

Professor Dr. I. GY. FAZEKAS, Institut für gerichtliche Medizin der Universität.
Szeged (Ungarn), Kossuth Lajos s. ut. 40

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Szeged (Ungarn)
(Direktor: Prof. Dr. I. GY. FAZEKAS)

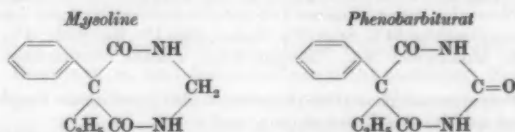
Tödliche Vergiftung (Selbstmord) mit Mysoline und Phenobarbiturat

Von

I. GY. FAZEKAS und B. RENGEI

(Eingegangen am 24. Februar 1960)

Das „Mysoline“ oder mit seinem anderen Namen „Primidone“ wurde von der Imperial Chemical Industry (ICI) 1950 als Antiepileptikum in den Handel gebracht. Seine spasmolytische Wirkung ist zweimal größer und seine Toxizität bedeutend geringer als die des Phenobarbiturats und so hat es seither in weiten Kreisen Anwendung gefunden. Bis zum Jahre 1952 wurde das Mysoline in der Literatur chemisch als 5-Phenyl-1,5-äthyl-hexahydropyrimidine-4,6-dion beschrieben, neuerdings aber wird es von der Fabrik (ICI) als 5-Äthyl-hexahydro-4,6-dioxo-5-phenyl-pyrimidine erwähnt. Strukturell steht es dem Phenobarbiturat nahe:



Das Mysoline ist eine geschmacklose, schwer zersetzbare, kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 281—282° C, ist schwer wasserlöslich (bei 37° C etwa 60 mg/100 ml) und geht auch in den meisten organischen Lösungsmitteln nur schwer in Lösung.

Es kommt in Tabletten von 0,25 g in den Handel; tägliche Dosis für Erwachsene: 0,75—1,5 g in zwei Portionen verteilt (morgens und abends) eingenommen.

In der uns bisher zugänglichen Literatur fanden wir 8 Fälle von Mysoline-Vergiftung erwähnt, 4 davon waren Selbstmordversuche und 4 Arzneimittelüberdosierungen. Sieben dieser 8 Fälle heilten, einer ging ad exitum.

Den 1. Fall teilten ARNOLD und CERANKE-HÖFERMAYR (1953) mit. Ein 30jähriger Mann hatte aus Selbstmordabsicht 70 Tabletten und nach 6 Std weitere 50 Tabletten eingenommen. Nach 5 Std fand man ihn bewußtlos auf und leitete Analepticumbehandlung ein. Nach weiteren 24 Std Bewußtlosigkeit folgte 24stündiger Schlaf und am 7. Tage völlige Heilung. Die Blut-, Urin- und Liquoruntersuchungen zeigten normale Ergebnisse und die später vorgenommenen Blut- und Sternpunktatuntersuchungen ließen keinerlei Knochenmarksschädigung feststellen.

Der 2. Fall wurde von SCIARRA u. Mitarb. (1954) beschrieben. Hier hatte ein Erwachsener zu Selbstmordzwecken 25 Tabletten eingenommen, doch erfolgte nur ein 4—5stündiger Schlaf.

Fall 3 wird kurz von MORLEY und WINNE (1957) aus der Literatur erwähnt (nähere Einzelheiten sind nicht angegeben). Eine Frau von 48 Jahren hatte 80 bis 120 Tabletten Mysoline eingenommen. Der Zeitpunkt war unbekannt, aber am 6. April 13,20 Uhr befand sich die Frau noch wohl; um 21,05 Uhr verlor sie das Bewußtsein und starb am nächsten Tage um 13,30 Uhr. Sektionsbefunde oder histologische Untersuchungen sind nicht erwähnt.

Auch **Fall 4** wurde von MORLEY und WINNE (1957) mitgeteilt. Hier hatte ein 4½-jähriger Knabe, der bereits seit 2½ Jahren täglich 0,25 g Pyramidon einnahm, beim Spielen 50 Tabletten Mysoline verschluckt. Acht Stunden später wurde er in bewußtlosem Zustande ins Krankenhaus eingeliefert. Zu dieser Zeit: Atmung 20/min, Puls 120/sec, Tension 80/65 Hg mm, Temperatur rectal 36,1° C. — Nach 24 Std wurden 1200 ml 4,1% Glucose enthaltende n/5-Salzlösung infundiert und 6stündlich 500 000 E Penicillin sowie Megimid und Daptazol gereicht. Nach 27 Std war der Pupillenreflex auslösbar, nach 40 Std kehrte das Bewußtsein zurück, aber es bestand starke Ataxie. Nach 5 Tagen wurde der Knabe geheilt entlassen.

Den **5. Fall** teilten DOTEWALL und HERNER (1957) mit. Ein 50-jähriger Mann, der 6 Monate hindurch täglich 2–3 Tabletten Primidone (= Mysoline) einnahm, nahm am Abend des 19. 11. 56 aus Selbstmordabsicht 100 Tabletten Primidone von je 0,25 g zu sich. Am nächsten Morgen wurde er bewußtlos aufgefunden und ins Krankenhaus eingeliefert. Am 20. und 21. November Bewußtlosigkeit; am 21. November abends in der Zeit von 19,53–20,09 Uhr in 5 Portionen insgesamt 250 mg Bemigril und 75 mg Amiphenasol und dann in Form von Tropfinfusion intravenös Glucoselösung gegeben. Um 20,30 Uhr kehrte das Bewußtsein zurück. Nach einige Tage dauernder Niedergeschlagenheit vollkommene Heilung. Ergebnis der am 28. November vorgenommenen Laboratoriumsuntersuchungen: Leukocyten: 5600, polymorphkernige 54%, Stab: 2%, Eosinophile: 1%, Basophile: 0%, Lymphocyten: 37%, Monocyten: 6%, Thrombocyten: 173 000, Prothrombin: 96, RN: 30 mg-%.

PLAA, FUJIMOTO und HINE (1958) berichteten über 3 medizinal Vergiftungsfälle im Anschluß an Mysoline-Überdosierung, und zwar:

Fall 6: Eine 24-jährige Frau hatte wegen epileptischer Krämpfe 3 Monate hindurch täglich 3 × 250 mg Primidone (= Mysoline) und morgens 250 mg Methoin (Mezantoin) erhalten. Es traten Benommenheit, taumelnder Gang, psychomotorische Hemmung und Dysarthrie, Nystagmus, Anisokorie, Fehlen der Hautreflexe und träge Sehnenreflexe auf. Vier Tage nach dem Absetzen der obigen Medikation entwickelten sich die Symptome zurück. Im Blut wurden 4 mg-% Phenobarbiturat und 0,2 mg-% Hydantoin nachgewiesen.

Fall 7: Ein 8-jähriger epileptischer Knabe erhielt 20 Tage hindurch 3mal täglich 250 mg Primidone (= Mysoline), worauf Ataxie und totale Inkoordination auftrat. Im Blute wurden 5,8 mg-% Barbiturat nachgewiesen, welches sich infolge der typischen ultravioletten Absorption als Phenobarbiturat erwies.

Fall 8: Bei einem 4½-jährigen epileptischen Knaben trat nach 6wöchiger Behandlung mit 250 mg Primidone, 500 mg Phenosuximid und 45 mg Phenobarbiturat pro die Dysarthrie, und Ataxie auf. Im Blute wurden 4 mg-% Barbiturat nachgewiesen, das sich auf Grund der charakteristischen Ultraviolettabsorption als Phenobarbiturat erwies. Eine Woche nach dem Absetzen der Mysoline-Behandlung verschwanden die Vergiftungssymptome.

Nebenerscheinungen — Idiosynkrasie

GOODMAN und GILMAN (1955) wiesen darauf hin, daß bei der therapeutischen Anwendung des Primidone (= Mysoline) als toxische Nebenwirkung bisweilen Benommenheit, Schwindel, vermindertes Orientierungsvermögen, Brechreiz,

Erbrechen, Ataxie, Stimmungsschwankungen und manchmal masernartiger Ausschlag beobachtet werden, die durch Herabsetzung der Dosis oder Weglassen des Mittels zu beheben sind. Müdigkeit und Ataxie sind Zeichen der Überdosierung. Manche Autoren (BRIGGS und TUCKER 1954, WILSON und HODGSON 1954, CERANKE-HÖFERMAYER 1953 und JÖRGENSEN 1953) beobachteten das Auftreten von Leukopenie. Auch *Idiosynkrasie* gegenüber Mysoline ist beobachtet worden, wobei die obigen Symptome nach der ersten Mysoline-Dosis akut auftreten und bedrohliche Formen annehmen können (GOLDIN 1954, GREENSTEIN und SAPIRSTEIN 1953, NATHAN 1954). GREENSTEIN und SAPIRSTEIN sahen in 3 Fällen nach Mysoline-Dosierung im Anschluß an die erwähnten Symptome *vasomotorischen Kollaps*.

Beschreibung unseres eigenen Falles

Vorgeschichte. Das 21jährige Mädchen litt seit ihrem 12. Lebensjahre an Epilepsie. Trotz der regelmäßigen Anwendung von Antiepileptica (Ptimal, Mysoline, Sacerno, Phenobarbiturat) wiederholten sich zeitweise die Anfälle. Der letzte Anfall trat im Februar 1959 auf. Am 15. 7. 59 abends um 10 Uhr trennte sich das Mädchen im Zorn von ihrem Bräutigam und wurde am nächsten Morgen (16. Juli) in bewußtlosem Zustande aufgefunden und vom Rettungsdienst in die Innere Klinik eingeliefert. Nach den Erhebungen hatte sie 79 Tabletten Mysoline (= 19,75 g) und 32 Tabletten Phenobarbiturat (\hat{a} 0,1 g = 3,2 g) eingenommen.

Klinische Befunde und Therapie. Tiefes Koma, mittelweite Pupillen, Cornea-, Conjunctiva- und Sehnenreflexe nicht auslösbar. Seitens Herz und Lungen bestehen keine Abweichungen. Atmung vom Cheyne-Stokes-Typ, Tachykardie. Mittels Katheterisierung werden 1200 ml Harn abgelassen, Magenspülung. Therapie: stündlich je eine Ampulle Megimid, Spiractin, Coffein, Tetracor, Strophanthin, Penicillin und Streptomycin. Zuckerinfusion und Sauerstoffatmung werden angesetzt. Die Atmung wurde allmählich gleichmäßiger, aber die Reflexe kehrten nicht zurück. Anstieg der Temperatur auf 39,6° C. Die Tachykardie besteht ununterbrochen weiter. Am 17. Juli Exitus unter den Symptomen plötzlicher Atmungslähmung.

Sektionsbefund. Leiche eines 21jährigen Mädchens, Länge 171 cm, Gewicht 50 kg. Mitteltgroße blaßbläuliche Leichenflecke. Pupillendurchmesser 5 mm. In der Ellenbeuge und am Oberschenkel Spuren zahlreicher Injektionseinstiche. Blut flüssig. Blutreichtum der harten und weichen Hirnhäute und des Gehirns. Gehirnödem. Herz 290 g. Punktartige Blutungen unterhalb der Visceralmembran des Herzmantels. Verdickung der bipolaren Herzklappe. Blutreichtum und Ödem der Lunge. Beiderseitige Bronchopneumie.

Milz $15 \times 7 \times 3$ cm, 130 g. Leber 1400 g, blutreich. Linsen- und pfennigstückgroße hellgelbe (nekrotische) Herde in der Lebersubstanz. Degeneration des Leberparenchyms. Gesamtgewicht der beiden Nieren

290 g. Nephrose. Magenschleimhaut blutreich mit zahlreichen punktförmigen Blutungen und reichlich winzigen grauweißen zerbröckelten Substanzstückchen (Tablettenreste). Punktförmige Blutungen in der Harnblasenschleimhaut. Kirschgroßes frisches Corpus haemorrhagicum im linken Ovarium. Kirschgroßes, mit 1 mm dickem Luteinisationsrand umgebenes Corpus haemorrhagicum im rechten Ovarium. Blutungen in der Uterusschleimhaut. Nebennieren mit stark höckeriger, derber Oberfläche mit einem Gesamtgewicht von 15 g.

Chemische Untersuchungen

Die im Magen gefundenen zahlreichen Tablettenreste wurden gesondert herauspräpariert, aus Chloroform umkristallisiert und der Schmelzpunkt der Kristalle bestimmt. Manche Kristalle hatten einen Schmelzpunkt von 280–281° C und andere einen solchen von 175° C. Ersterer entspricht dem Schmelzpunkt des Mysolines und letzterer dem des Phenobarbiturats. Aus dem Urin konnte eine Identifizierung nicht vorgenommen werden, da der anlässlich der Katheterisierung erhaltene Urin fortgegossen worden war und die Blase bei der Sektion nur ganz winzige Mengen enthielt.

Das Phenobarbiturat wurde auch im subcutanen Bindegewebe nachgewiesen, indem wir 50 g subcutanes Fettgewebe zerkleinert in ein Kochglas gaben und 30 min bei 37° C im Wasserbad erwärmten, dann wurden 10 ml flüssigen Fettes im Schütteltrichter dekantiert, einige Minuten in 10 ml 2 n Natriumhydroxyd geschüttelt und nach der Trennung der beiden Phasen der alkalische Anteil wieder in den Schütteltrichter gegeben, nach Ansäuern mit Salzsäure zweimal mit je 20 ml Chloroform extrahiert und trocken gedampft. Der Rückstand wurde in 0,25 ml Chloroform gelöst, auf einen Filterpapierstreifen von 3 × 40 cm (Schleicher & Schüll 2043/b Mgl) aufgetragen und im amyalkohol-ammoniakalischen Medium (180:20) chromatographiert. Nach dem Trocknen kam das Chromatogramm in eine ammoniakgesättigte Atmosphäre und die Untersuchung im UV-Licht ergab eine Fluoreszenz bei R_f 0,33. Nach Behandlung in 1%iger Kobaltnitrat-Ammoniak-Acetonlösung wurde getrocknet. Im ammoniakalischen Medium trat an der R_f 0,33 entsprechenden Stelle ein bläulichvioletter Fleck auf, was der Phenobarbiturat-Reaktion entsprach.

Histologische Untersuchungen

Stückchen von sämtlichen Organen und vom Gehirn wurden in 4%igen Formalin fixiert und die nach der Paraffineinbettung erhaltenen Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin, die von verschiedenen Gehirnteilen angefertigten Schnitte mit Thionin und die Gefrierschnitte auf dem Objektträger mit Sudan III-Hämatoxylin gefärbt. Die Paraffinschnitte wurden — wie üblich — mit Kanadabalsam, die Gehirnschnitte mit Damarlack und die Gefrierschnitte mit Glycerin-Gelatine und Deck-

gläschen eingeschlossen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte folgende Ergebnisse:

Herzmuskel. Neben Blutreichtum und guter Kernfärbung, Segmentation und Fragmentation, verstreut einige Blutungen.

Lungen. Großer Blutreichtum, blutiges Ödem. Desquamative pneumonische Herde. In den Alveolen reichlich mehrkernige Histiocyten, abgelöste Alveolenepithelzellen, wenige Leukocyten und Wanderzellen mit reichlich sudanophilen Granula und schwarzen Schollen im Plasma. Sehr zahlreiche schwarze Körnchen in den Alveolarhöhlen und -wänden, in den Gefäßwänden und -lumina. Lösung der Endothelzellen der Gefäße.

Milz. Blutreichtum, ödematöse Durchtränkung. In den Gefäßen reichlich körnig zerfallende Leukocyten. In den Reticulumzellen und Pulpazellen überaus zahlreiche kleinere und größere, sphärische schwarze Granula. Zellarme Keimzentren. In den Milzsinus reichlich ausgelaugte Erythrocyten.

Leber. Erweiterte, mit Erythrocyten oder Blutserum ausgefüllte Capillaren und Venen. In mehreren Lebervenen sind dem Blut oder Blutserum 2–8 Leberzellen untermischt (Leberzellenmobilisation). Stellenweise Fragilität der Lebertrabekel (Desintegration). Parenchymatöse Entartung und herdige Nekrose der Leberzellen. Viele zweikernige Leberzellen. In den Wänden und Lumina der Venen frei und auch in Leukocyten und Monocyten grobe schwarze Granula. Die gleiche schwarze Granulation wird in den vergrößerten Kupfferschen Zellen und im Plasma vieler Leberzellen sowie perinucleär in den reticulären Zellen sichtbar.

Nieren. Blutreichtum und ödematöse Durchtränkung der Glomeruli. Ödematöse Quellung der Bowmanschen Kapsel. Zerfall der Wand einiger ödematös gedunsener Glomerulacapillaren. Parenchymatöse Degeneration und stellenweise Nekrose der Epithelzellen der gewundenen Kanälchen. Herdige parenchymatöse Degeneration und Nekrose der Epithelzellen in den geraden Kanälchen (nekrotisierende Nephrose) und Verlängerung und stellenweiser Zerfall der Zellkerne. Zahlreiche zweikernige Kanälchenepithelzellen. In der Nierensubstanz großer Blutreichtum und kleinere Blutungen. In den gewundenen und geraden Kanälchen Lösung degenerierter und nekrotisierter Epithelzellen. Zahlreiche Erythrocyten in den Lumina vieler gewundener und gerader Kanälchen. Eiweißartige reticuläre Substanz in den Höhlen zahlreicher gewundener und gerader Kanälchen. Stellenweise Lösung der Gefäßendothelzellen. Schwärzliche Granula in den Glomeruluscappillaren, in den Wänden und den Lumina von Venen und Arterien.

Fettige Degeneration war im Herzmuskel, sowie in Leber und Nieren nicht zu beobachten.

Zentrales Nervensystem. An verschiedenen Gebieten der Großhirnrinde, wie im Stirnlappen, Schläfenlappen, in der Rinden- und Marksubstanz verschiedener Gyri des Genicklappens, im Kleinhirn, im Gebiet der Stammganglien, in der Brücke und im verlängerten Mark diffuser, in den Capillaren, Präcapillaren und Venen, hochgradiger Blutreichtum, stellenweise Stasen, mehrerorts perivasale Blutungen, bei fast allen Gefäßen hochgradige Dilatation des Virchow-Robinschen Raumes, anderweitig perivaskuläre Ödeme. Ganglien und zahlreiche Gliazellen sind von hellen Höfen umgeben (Ödeme), in mehreren Gefäßen sind granuliert Zellen oder mit Fettkörnchen beladene Wanderzellen wahrnehmbar. Einige Venen des Schläfenlappens enthalten Fibrinnetze. Viele Venenwände sind ödematös durchtränkt; die Wände mancher Venen und kleineren Arterien sind nekrotisiert und mit einem aus Gliazellen und Serum bestehenden Hof umgeben. In zahlreichen Gefäßen fehlen die Endothelzellen. Im

Bereich der Gehirnrinde und der Stammganglien, Ganglienzellenentartung (Tigrolyse, Karyolyse, Karyorhexis, Homogenisation) und Neuronophagie. In den Endothelzellen mancher Capillaren wenig Fettgranula.

Besprechung

In dem beschriebenen Fall trat der Tod 30—32 Std nach der Einnahme von 79 Tabletten (= 19,75 g) Mysoline und 32 Tabletten (= 3,2 g) Phenobarbiturat ein. Es ist dies der zweite Fall einer tödlichen Mysolinvergiftung in der Literatur. In dem ersten tödlich verlaufenen Falle war der Tod der 48jährigen Frau durch 80—120 Tabletten (= 20 bis 30 g) Mysoline nach etwa 20 Std eingetreten. Ein 50jähriger Mann dagegen, der — wie wir eingangs sahen — 100 Tabletten (= 25 g) Mysoline eingenommen hatte, konnte am Leben erhalten werden. Nach den bisherigen Daten ist somit die Dosis letalis minima für den Menschen noch nicht mit voller Sicherheit festzustellen. Bei der Beurteilung unseres eigenen Falles ist in Betracht zu ziehen, daß außer den 19,75 g Mysoline auch noch 3,2 g Phenobarbiturat eingenommen wurden, dessen Toxizität die des Mysolins weit übertrifft, so daß schon 2—4 g den Tod herbeiführen können.

Die Anwesenheit des Mysolines konnte durch Schmelzpunktbestimmung der im Magen gefundenen Tablettenreste (280—281° C) und auch die Anwesenheit des Phenobarbiturats durch Bestimmung des Schmelzpunktes der ebenfalls teils im Magen gefundenen Tablettenreste (175° C) sichergestellt werden. Das Phenobarbiturat wurde außerdem auch papierchromatographisch aus dem subcutanen Fettgewebe nachgewiesen (bläulich-violetter Fleck an der Stelle des R_f -Wertes 0,33).

Nach BOGUE und CARRINGTON (1953) beträgt die Toxizität des Mysolines — oral verabreicht — bei Mäusen LD 50 = 0,6—0,8 g/kg und bei Ratten LD 50 = 1,5 bis 2,0 g/kg Körpergewicht. GOODMAN u. Mitarb. (1953) stellten fest, daß Mysoline bei Mäusen 22mal und bei Ratten 18mal weniger toxisch ist als das Phenobarbiturat. Nach GRUBER u. Mitarb. (1957) ist hinsichtlich der Toxizität die Wirkung von 250 mg Primidone (= Mysoline) für Menschen gleichbedeutend mit der Wirkung von 50 mg Phenobarbiturat. Bei simultaner Verabreichung der beiden Mittel kommt es — entsprechend dem obigen Verhältnis — zur Summation (Addition) der Wirkung.

BOGUE und CARRINGTON (1953) beobachteten in Rattenversuchen, daß bei mehr als 9wöchiger Darreichung wenigstens das 25fache der normalen täglichen Dosis nötig war, um in den Nieren diffuse Quellung, Vacuolisation und Zerfall der Epithelzellen der gewundenen Kanälchen herbeizuführen. Weitere Daten in bezug auf histologische Untersuchungen in Verbindung mit Mysoline konnten wir in der uns zugänglichen Literatur nicht auffinden. In unserem eigenen Fall sahen wir schwere nekrotisierende Nephrose nach einmaliger Konsumption von 19,75 g Mysoline und 3,2 g Phenobarbiturat. Hier sei erwähnt, daß wir in früheren Untersuchungen (JANKOVICH und FAZEKAS 1932) beim

Menschen bereits nach nur 2,0 g Sevalal (Phenobarbiturat) nekrotisierende Nephrose feststellen konnten. Auf Grund der eingangs erwähnten drei humanen Primidone-Vergiftungsfällen injizierten PLAA u. Mitarb. Ratten täglich 100—150 mg Primidone und wiesen papierchromatographisch in dem über 5 Tage gesammelten Urin Barbiturat nach, welches die für Phenobarbiturat charakteristischen UV-Eigenschaften zeigte. PLAA u. Mitarb. wiesen hiermit darauf hin, daß das Mysoline im Organismus des Menschen und der Ratte eine Umwandlung in Barbiturat erfährt. Ihre Feststellungen decken sich mit den früheren Beobachtungen von BUTLER und WEDDEL (1956) an Menschen und Hunden, nach denen das Phenobarbiturat im Organismus als Stoffwechselprodukt des Mysolines entsteht. Nach PLAA u. Mitarb. war in allen ihren 3 Fällen die Biotransformation des Primidone (= Mysoline) zu Phenobarbiturat die Ursache für die beobachtete Arzneimittelvergiftung. Nach ihnen bedarf es noch einer Klärung, ob die antikonvulsanten Eigenschaften des Primidone (= Mysoline) eventuell dieser Biotransformation zuzuschreiben sind.

In unserem eigenen Fall wurde mikroskopisch in der Leber außer der parenchymatösen Degeneration auch noch herdige zentrale Leberzellennekrose gesehen. Nach SWINYARD u. Mitarb. (1954) erfolgt der Abbau des Mysolines vorwiegend in der Leber. So scheint es verständlich, daß bei der Vergiftung eine Schädigung und gar auch Nekrose der Leberzellen resultiert. Wir sahen übrigens bei Barbiturat (Sevalal)-Vergiftungen auch in früheren Untersuchungen (JANKOVICH und FAZEKAS 1932) zentrale Leberzellennekrose. Da in dem vorliegenden Falle außer dem Mysoline auch große Dosen Phenobarbiturats in den Organismus gelangten, ist nicht zu entscheiden, ob die Leberveränderungen unmittelbar durch das Mysoline oder aber durch das Phenobarbiturat verursacht waren. Das gleiche gilt auch für die Nierenveränderungen, da nach SWINYARD u. Mitarb. (1954) das Mysoline vorwiegend von den Nieren mit dem Urin ausgeschieden wird und zwar teils als Mysoline und teils als dessen Stoffwechselprodukt in Form von Phenyl-äthylmalondiamid. Nach ihnen wurden binnen 24 Std 70% der täglichen oralen Dosis durch die Nieren ausgeschieden.

Unseres Erachtens wird durch die in den Gefäßen der verschiedenen Organe beobachtete Endothelzellenablösung und den Leukozytenzerfall eine Histaminfreisetzung ausgelöst. Eine weitere Histaminfreisetzung kommt durch die Schädigung der Leberzellen und der Epithelzellen der Nierenkanälchen zustande. Das aus den geschädigten Zellen freiwerdende Histamin ruft einen Schockzustand hervor, der zur hochgradigen Dilatation der Lebercapillaren führt. Letztere übt einen gesteigerten Druck auf die umliegenden Lebertrabekel aus, die infolgedessen zerbrechen. Wegen dem gesteigerten capillaren Druck kommt es

zu Rupturen in der Capillarwand und durch die Spalten dringen Leberzellen in die Lebercapillaren und von hier in die Lebervenen ein. Dieser Mechanismus bietet eine gute Erklärung für die hochgradige Dilatation und den Blutreichthum, bzw. für die Anfüllung mit Serum in den Lebercapillaren sowie für die Fragilität und Zerrüttung der Leberzellbalken und das Eindringen von Leberzellen in die Lebervenen (Leberzellenmobilisation).

Analoge histologische Veränderungen sahen wir früher in einem Falle, wo der Tod durch in den Blutkreislauf gelangten Röntgenbrei verursacht war (FAZEKAS 1954), beim Salvarsantod (FAZEKAS und DÓSA 1954), nach aspastischer Eklampsie (FAZEKAS und JAKOBOVICS 1957), nach Pyramidonvergiftung (FAZEKAS 1957—1960), in verschieden bedingten (Traumata, Blutungen, Verbrennungen, elektrischer Strom, Vergiftung usw.). Schock-Todesfällen (FAZEKAS 1959) und halten auf Grund dieser Beobachtungen die Ablösung der Endothelzellen, den Zerfall der Leukocyten, die hochgradige Erweiterung der Lebercapillaren, ihre Anfüllung mit Blut oder Serum, den krümeligen Zerfall der Lebertrabekel und das Eindringen von Leberzellen in die Lebervenen — wie in früheren Arbeiten eingehend erörtert — gemeinsam für die histologischen Symptome des Schocktodes. Somit dürfte in dem erörterten Falle von Mysoline + Phenobarbituratvergiftung der Tod durch die infolge der auf die Wirkung der Vergiftung zustande gekommenen Leber- und Nierenschädigung auftretende Leber- und Niereninsuffizienz und die infolge des aus den geschädigten Zellen freigesetzten Histamins ausgelöste Schockwirkung gemeinsam verursacht gewesen sein.

Das hochgradige Gehirnödem und Gefäßwandödem erscheint uns als eine Teilerscheinung der allgemeinen Zirkulationsstörung. Ähnliches ist bei den verschiedensten Vergiftungen und anders bedingten Kreislaufstörungen zu beobachten. Hervorgehoben seien aber die an einzelnen Gehirnregionen beobachteten Nekrosen der Wände kleinerer Arterien und Venen, wie wir sie ähnlich in früheren Phenobarbituratvergiftungsfällen oder anderen von uns untersuchten Vergiftungsfällen nicht gesehen haben. Auf Grund des in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Falles kann nicht entschieden werden, ob die Nekrose einiger Gehirngefäßwände auf die unmittelbare Wirkung des Mysolines oder die des eingenommenen Phenobarbiturats oder aber auf die Wirkung des während der Zersetzung des Mysolines entstandenen Phenobarbiturats eingetreten bzw. möglicherweise durch andere schädliche Abbauprodukte des Stoffwechsels verursacht war. Es ist aber auch nicht ganz ausgeschlossen, daß hier auch die zur Rettung des Vergifteten in relativ hohen Dosen eingeführten anderen Medikamente mit verantwortlich zu machen sind.

Eine auffallende Erscheinung war noch die in den Gehirnschnitten festgestellte außergewöhnlich hochgradige Dilatation der perivasalen

Virchow-Robinschen Räume, die sowohl um die Capillaren und Präcapillaren als auch um die kleineren und größeren Venen und Arterien sichtbar wurde. Eine derart extreme und allgemeine Erweiterung der Virchow-Robinschen Räume der Gehirngefäße ist sonst kaum zu beobachten.

Auch das Entstehen des derben Fibrinnetzes in einzelnen Gehirnvenen gehört zu den selteneren Erscheinungen und ist einerseits mit der Geschwindigkeitsverminderung des cerebralen Kreislaufes und andererseits mit der Gefäßwandläsion und der Änderung des Chemismus des Blutes zu erklären.

Die Ganglienzellenveränderungen in den einzelnen Gehirnabschnitten können auch als Folge der allgemeinen und lokalen Zirkulationsstörung (Stauung, Anoxämie, Acidose) eingetreten sein. Ähnliche Veränderungen sind auch bei zahlreichen anderen Vergiftungen beobachtet worden. Wahrscheinlich ist aber für das Zustandekommen eines gewissen Teiles der Ganglienzellenveränderungen auch die unmittelbare Wirkung des in großen Mengen einverleibten Mysolines, sowie des eingenommenen und des beim Abbau des Mysolines entstandenen Phenobarbiturats verantwortlich zu machen.

Das Vorhandensein des in den Gefäßlumina, in den Endothelzellen, in den Gefäßwänden, im perivasalen Bindegewebe, den Kupfferschen Zellen der Leber, in den Leber- und Nierenparenchymzellen, in den Reticulumzellen und Pulpazellen der Milz wahrnehmbaren großen Mengen kleinerer und größerer, sphärischer schwarzer Granula deutet unseres Erachtens einestells auf einen ausgedehnten Zellerfall hin (Chromatinschollen) und führt andererseits die gesteigerte Phagocytose-tätigkeit des RES oder gar einzelner Parenchymzellen vor Augen. Ähnliche Erscheinungen sah ich auch in zahlreichen anderen Vergiftungsfällen. Es wäre wünschenswert in weiteren Untersuchungen zu ermitteln, ob diese schwarzen Granula in irgendwelcher Beziehung zu den von F. Kiss (1956—1958) als Bestandteile des normalen Blutes beschriebenen sog. „Biogranula“ stehen.

Zusammenfassung

1. Nach der kurzen Erörterung der chemischen und pharmakologischen Eigenschaften des „Mysoline“ und seiner Nebenwirkungen geben Verfasser eine kurze Zusammenfassung der in der Literatur bisher mitgeteilten 8 Fälle von Mysoline-Vergiftungen, von denen 7 heilten und einer ad exitum kam.

2. Es wird ein eigener Fall mitgeteilt, wo ein 21jähriges Mädchen, das an Epilepsie litt, aus Selbstmordabsicht 79 Tabletten (= 19,75 g) Mysoline und 32 Tabletten (3,2 g) Phenobarbiturat eingenommen hatte und nach etwa 30 Std den Folgen der Vergiftung erlag.

3. Die Anwesenheit des Mysoline und Phenobarbiturats wurde durch Schmelzpunktbestimmung der im Mageninhalt gefundenen Tablettenreste erwiesen. Das Phenobarbiturat wurde außerdem auch papierchromatographisch aus dem subcutanen Fettgewebe nachgewiesen.

4. Sektionsbefund und Ergebnis der histologischen Untersuchungen: Blutreichthum in den harten und weichen Meningen und im Gehirn. Ödeme in den weichen Meningen und im Gehirn. Blutiges Lungenödem, Blutreichthum in den Lungen, Bronchopneumonie, Segmentation und Fragmentation des Herzmuskels mit kleinen Blutungen; in der Leber Blutreichthum und Ödeme, zentrale Nekrose, parenchymatöse Degeneration, Zerfall der Leberzellentrabekel, Leberzellen in den Lebervenen (Leberzellenmobilisation), parenchymatöse Entartung und Nekrose der Epithelzellen in den Nierenkanälchen (nekrotisierende Nephrose), in der Rinden- und Marksubstanz der verschiedenen Gehirnregionen Blutreichthum, Ödeme, extreme Dilatation der perivasalen Virchow-Robinson'schen Räume, stellenweise Nekrosen in der Wand von Venen und kleinen Arterien, Gliazellenentartung (Tigrolyse, Karyorhexis, Karyolyse, Homogenisation) und Neuronophagie. Endothelzellenablösung in den Gefäßen der verschiedenen Organe. Schwärzliche Granula in Endothelzellen und Gefäßwänden, im Blut, in den Reticulumzellen von Leber und Milz sowie in den Parenchymzellen.

5. Es wird die Toxizität, der Abbau und die Ausscheidung von Mysoline und Phenobarbiturat sowie die Entstehungsursache für die beobachteten histologischen Organschädigungen, ihr Mechanismus und ihre Folgen auf Grund eigener Untersuchungen und Literaturangaben erörtert.

Literatur

- ARNOLD, O. H., u. S. CERANKE-HÖFERMAYER: Ein Fall von Suicidversuch mit „Mysoline“. Wien. med. Wschr. **103**, 692 (1953).
- BOGUE, J. Y., and H. C. CARRINGTON: The evaluation of „mysoline“ — a new anticonvulsant Drug. Brit. J. Pharmacol. **8**, 230 (1953).
- BRIGGS, J. N., and J. TUCKER: Primidone (mysoline) in the treatment of clinical petit mal in children. Lancet **1954**, 19.
- BUTLER, T. C., and W. J. WADDELL: Metabolic conversion of primidone („mysoline“) to phenobarbital. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **93**, 544 (1956).
- CERANKE-HÖFERMAYER, S.: Therapeutische Erfahrungen mit „Mysoline“. — Vorläufige Mitteilung. Wien. med. Wschr. **103**, 849 (1953).
- DOTLEVALL, G., and B. HERNER: Treatment of acute primidone poisoning with bemegride and aminophenazole. Brit. med. J. **1957** II, 451.
- FAZEKAS, I. GY.: Plötzlicher Tod infolge des durch die Harnröhrenperforationen in den Blutkreislauf gelangten Röntgenbreies. Z. Urol. **47**, 673 (1954).
- FAZEKAS, I. GY.: Tödliche Pyramidonvergiftung bei einem Säugling mit besonderer Berücksichtigung der histologischen Veränderungen. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **46**, 374 (1957).
- FAZEKAS, I. GY.: Microscopic studies in fatal cases of shock. Acta Morph. Acad. Sci. Hung. Suppl. **8**, 54 (1959).

- FAZEKAS, I. GY.: Chemische und histologische Untersuchungen an den Organen eines infolge Pyramidonvergiftung gestorbenen Säuglings mit besonderer Rücksicht auf den Wirkungs-Mechanismus. *Z. ges. inn. Med.* **15**, im Druck (1960).
- FAZEKAS, I. GY., u. A. DÓSA: Histologische Veränderungen bei Arsenobenzol-todesfällen und ihre Bewertung. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **197**, 436 (1954).
- FAZEKAS, I. GY., u. A. DÓSA: Beiträge zum Mechanismus des Salvarsantodes. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **198**, 89 (1954).
- FAZEKAS, I. GY., u. A. JAKOBOVICS: Eclampsia sine eclampsia mit Bauchhöhlenverblutung infolge Leberkapselruptur. *Gynäkologie* **143**, 38 (1957).
- GOLDIN, S.: Toxic effects of primidone. *Lancet* **1954**, 102.
- GOODMAN, L. S., and A. GILMAN: Pharmacological basis of therapeutics. Textbook of pharmacology, toxicology and therapeutics for physicians and medical students, 2 ed. pp. 200—211. New York: Macmillan Company 1955.
- GOODMAN, L. S., E. A. SWINYARD, W. C. BROWN, D. O. SCHIFFMANN, M. S. GREWAL and E. L. BLISS: Anticonvulsant properties of 5-phenyl-5-ethyl-hexahydro-pyrimidine-4,6-dione („mysoline“) a new antiepileptic. *J. Pharmacol. (Kyoto)* **108**, 428 (1953).
- GREENSTEIN, L., and M. R. SAPIRSTEIN: Treatment of epilepsy with „mysoline“. *Arch. Neurol. Psychiat.* Chicago **70**, 469 (1953).
- GRUBER, CH. M., J. M. MOISER and P. GRANT: Objective comparison of primidone and phenobarbital in epileptics. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **120**, 184 (1957).
- JANKOVICH, L., u. I. GY. FAZEKAS: Mikroskopische Veränderungen des Zentralnervensystems bei Luminal-(Sevenal-)Vergiftung. *Msehr. Psychiatr. Neurol.* **84**, 15 (1932).
- KISS, F.: Le réseau terminal et les corpuscules elementaires. *Bull. Ass. Anat. (Nancy)* **91**, 782 (1956).
- KISS, F.: Die Rolle der Leukocyten außerhalb der Blutbahn. *Verh. anat. Ges. Stockholm* 1956, pp. 56—70 (1957).
- KISS, F.: Morphogenese und biologische Bedeutung der Biogranula in der Bluttransfusion. *Proceeding of the Seventh Congr. of the Internat. Soc. of Blood Transfusion, Rome* **262**, 958 (1958).
- MORLEY, D., and N. A. WYNNE: Acute primidone poisoning in a child. *Brit. med. J.* **1957 I**, 90.
- NATHAN, P. W.: Primidone in the treatment of Non-idiopathic epilepsy. *Lancet* **1954**, 21.
- PLAA, G. L., J. M. FUJIMOTO and CH. H. HINE: Intoxication from primidone due to its biotransformation to phenobarbital. *J. Amer. med. Ass.* **168**, 1769 (1958).
- SCIARRA, D., S. CARTER, C. T. VICALÉ and H. H. MERRITT: Clinical evaluation of primidone („mysoline“) new anticonvulsant drug. *J. Amer. med. Ass.* **154**, 827 (1954).
- SWINYARD, E. A., D. H. TEDESCHI and L. S. GOODMAN: Effects of liver damage and nephrectomy on anticonvulsant activity of „mysoline“ and phenobarbital. *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.* **43**, 114 (1954).
- WILSON, W. E. J., and O. E. F. HODGSON: „mysoline“ in epilepsy: a comparison with older methods of treatment. *J. ment. Sci.* **100**, 250 (1954).

Professor Dr. I. GY. FAZEKAS, Institut für gerichtl. Medizin der Universität
Szeged (Ungarn), Kassuth Lajos s. ut. 40

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Szeged (Ungarn)
(Direktor: Prof. Dr. I. Gy. FAZEKAS)

Tödliche Vergiftung eines Kindes mit Wenckebach-Tabletten (Digitalis-Chinin-Strychnin)

Von

I. Gy. FAZEKAS

(Eingegangen am 9. März 1960)

Fahrlässiges Umgehen mit Arzneimitteln führt nicht selten zu schweren, ja sogar zu tödlichen Vergiftungen. Derartige Vergiftungsfälle kommen in der letzten Zeit, besonders bei Kleinkindern, häufiger vor. Ein trauriges Beispiel hierfür ist unser folgender Fall.

Vorgeschichte, Symptome, Therapie. G. Sz., 3jähriger Knabe, wurde am 16. 5. 58 um 14,30 Uhr vom Rettungsdienst mit der Diagnose Arzneimittelvergiftung in bewußtlosem Zustande in die Kinderklinik eingeliefert. Nach Angaben der Tante des Kindes hatte die Mutter des Knaben am 16. Mai morgens um 8,30 Uhr wahrgenommen, daß der für einige Minuten sich selbst überlassene Knabe etwa 10—15 Wenckebach-Tabletten eingenommen hatte. Das Medikament wurde sonst von der Mutter wegen Herzbeschwerden eingenommen, sie hatte es in ihrer Handtasche auf dem Tisch liegengelassen. Der Knabe hatte die Tasche vom Tisch genommen und 10—15 Tabletten von dem darin befindlichen Medikament eingenommen. Die Mutter maß dem Verzehren des Arzneimittels keine besondere Bedeutung bei und ging, das Kind der Aufsicht einer älteren Tante anvertrauend, auf ihren Arbeitsplatz mit der Anweisung, das Kind, falls ihm nicht wohl sein sollte, zum Arzt zu bringen. Ihre Tante bemerkte um etwa 13 Uhr ($4\frac{1}{2}$ Std nach Einverleibung der Tabletten), daß der Kleine sich aufs Bett gelegt hatte und über Leibweh klagte, dann blau wurde und das Bewußtsein verlor. Sie schickte um eine wenige Minuten entfernt wohnende andere alte Tante, die bei ihrer Ankunft das Kind in Krämpfen liegen sah, seine Augen waren weit geöffnet, der Mund dunkelblau, fast schwarz verfärbt. Sie legten ihm nasse Tücher auf die Brust, worauf es vorübergehend zu sich kam und die Krämpfe sich lösten. Als bald traten aber erneute Krämpfe auf. Der Arzt des nun herbeigerufenen Rettungsdienstes fand das Kind in bewußtlosem Zustand, sich in Krämpfen windend, cyanotisch und mit arrhythmischer Atmung vor, verabreichte ihm Lobelin, nahm künstliche Atmung vor und lieferte es dann in die Kinderklinik ein. Beim Eintreffen in der Klinik bestanden Bewußtlosigkeit, Krämpfe, starke Cyanose, unregelmäßige periodische Atmung, kaum hörbare Herztöne, unregelmäßige

Herzfunktion, nicht fühlbarer Puls, gedunsener Bauch und weite Pupillen. — *Therapie*: Es wurde sofort intravenös Lobelin und Coffein gegeben, Sauerstoffatmung eingeleitet und künstliche Atmung vorgenommen. Nach ein paar Atemzügen hörte die Atmung wieder auf, und die künstliche Atmung wurde fortgesetzt. Gleichzeitig wurde Blutgruppenbestimmung vorgenommen und Blutaustausch mit der entsprechenden Blutgruppe begonnen. In Ermangelung der Atmung und wegen Verschlechterung der Herztätigkeit wurde erneut Lobelin und Coffein gereicht. Die Herzfunktion verschlechterte sich noch mehr, und die Atmung setzte nicht ein. Trotz des halbstündigen Wiederbelebungsversuches trat um 15,15 Uhr, d. h. 6 Std und 45 min nach dem Einnehmen der Tabletten, der Tod ein. Sektion nach 17 Std.

Obduktionsbefund. Leiche eines 97 cm großen, 13 kg schweren, gut entwickelten, wohlgenährten Knabens. Ausgedehnte dunkelbläuliche Totenflecke. Bindehäute blutreich, Pupillen 4 mm Ø. Fingernägel, Gesicht und Brustkorb bläulich verfärbt. Blut flüssig. Blutreichtum und Ödem der weichen Meningen und des Gehirns. Blutreichtum der thorakalen und abdominalen Organe. Akute Lungenerweiterung und Lungenödem. Punktartige Blutungen an der Lungenpleura, am Herzmantel und an der Oberfläche der Thymusdrüse. Herdige (beginnende) Lungenzündung im rechten unteren Lungenlappen. Parenchymatöse Degeneration von Leber und Nieren, fettige Degeneration der Leber. Spuren von Injektionseinstichen in der rechten Ellenbeuge, am rechten Oberschenkel und in der Herzgegend. Spuren des begonnenen Blutaustausches am linken Handgelenk.

Histologischer Befund

Herzmuskel. Ödematöse Durchtränkung der Herzmuskelfasern und Verschwinden der Streifung. Fragmentation. Pyknose der Zellkerne. Stellenweise granulärer Zerfall der Herzmuskelfasern.

Lungen. Akutes Lungenemphysem und -ödem. Im rechten unteren Lungenlappen an einem aus wenigen Alveolen bestehenden herdartigen Gebiet desquamative Pneumonie. Ödematöse Durchtränktheit der Gefäßwände. Loslösung der Gefäßendothelzellen. Dilatierte, blutgefüllte Gefäße mit zahlreichen gelapptkernigen Leukocyten, in deren Plasma sich reichlich schwarze Körnchen angereichert haben oder die Leukocyten in solche Körnchen zerfallen sind. Reichlich schwärzliche Granula zwischen den Erythrocyten und in den Gefäßwänden. In zahlreichen Gefäßen Auflösung der roten Blutkörperchen (Hämolyse).

Milz. Enge Gefäße, Blutarmut, zellarme Follikel.

Leber. Fettige Degeneration. Kleine maculöse Nekrosen. Blähung und Chromatinreichtum der Kerne der Reticulum-, Endothel- und der Kupfferschen Zellen.

Nieren. Große, erweiterte, ödematös gequollene Glomeruli. Fragmentation mehrerer Bowmanscher Kapseln. Hydropisch degenerierte Glomeruluscapillaren mit stellenweisem Zerfall. An mehreren Stellen Serumangereicherung zwischen Capillaren und Bowmanscher Kapsel. Quellung der Epithelzellen in den gewundenen und geraden Kanälchen mit Verschwinden der Zellgrenzen, an verschiedenen Stellen Nekrose und körniger Zerfall der Kanälchenepithelzellen (nekrotisierende Nephrose). Ödematöse Durchtränkung der Gefäßwände. Anämie. In den Gefäßen wenige hämoglobinfreie Erythrocyten. Loslösung der Gefäßendothelzellen. Retikuläre eiweißartige Substanz in den Lumina der gewundenen Kanälchen.

Zentralnervensystem. An verschiedenen Gebieten der Hirnrinde (Lobus frontalis, L. temporalis, L. parietalis, L. occipitalis), im Corpus striatum, im Putamen, im Globus pallidus, im Thalamus und Hypothalamus, in den Brücken- und Medullarkernen sowie an gewissen Stellen der Hirnsubstanz sind die Capillaren, Präcapillaren und Arterien auffallend eng, meistens leer oder mit Blutserum ausgefüllt. Die perivasculären Virchow-Robinson'schen Räume sind auffallend erweitert (Ödeme). Die Venen sind dilatiert und enthalten Blutserum und nur vereinzelte rote Blutkörperchen. An den erwähnten Gehirnregionen Ganglienzellendegeneration wie Tigrolyse, Karyolyse, Quellung und Homogenisation in Begleitung von neuronophagischen Erscheinungen. Auch die Ganglienzellen sind fast überall mit einem breiten hellen Hof umgeben (Ödeme). Die Ganglienzellen der Kleinhirnerne und die Purkinje-Zellen sind gut gefärbt, intakt.

Chemische Untersuchung

Die Leichenorgane wurden zwecks chemischer Untersuchung dem Landesgerichtlichen Chemischen Institut eingesandt. „Nach dem Untersuchungsprotokoll enthielten die inneren Organe des 3jährigen Kindes G. Sz. Spuren von Digitalis-Glucosid und Chinin sowie auch Spuren von Strychnin. Die chemische Untersuchung bestätigt, daß obiges Kind eine größere Menge der sog. Wenckebach-Tabletten eingenommen hat.“

Besprechung

Eine Wenckebach-Tablette enthält, wie bekannt, 0,05 g Digitalis lanata, 0,05 g Chininum hydrochloricum und 0,001 g Strychnin nitricum (ISSEKUTZ). Nach der Anamnese hatte der 3jährige G. Sz. 10—15 Wenckebach-Tabletten eingenommen. Auf Grund der obigen Feststellungen enthalten 10 Wenckebach-Tabletten 0,5 g Digitalis, 0,5 g Chinin und 0,01 g Strychnin und 15 Wenckebach-Tabletten 0,75 g Digitalis, 0,75 g Chinin und 0,015 g Strychnin. Für ein 3jähriges Kind beträgt die einmalige Digitalis-Dosis 0,02—0,04 g und die Tagesdosis 0,06—0,12 g; vom Chinin können als einmalige Dosis 0,1 g und als tägliche Dosis 0,3 g und vom Strychnin als einmalige Dosis 0,3 mg (= 0,0003 g) und als Tagesdosis 1 mg (= 0,001 g) verabfolgt werden (ISSEKUTZ).

Somit ist festzustellen, daß in den Organismus des 3jährigen Kindes G. Sz.: 1. im Falle von 10 Wenckebach-Tabletten 12,5—25mal mehr Digitalis (0,5 g), 5mal mehr Chinin (0,5 g) und rund 33,3mal mehr (0,01 g) Strychnin als die normale einmalige Dosis gelangte und

2. im Falle von 15 Wenckebach-Tabletten im Verhältnis zu der gewöhnlichen einmaligen Dosis 18,7—37,5mal mehr Digitalis, 7,5mal mehr Chinin und etwa 5mal mehr Strychnin einverleibt wurde.

Nach der Literatur (MUELLER) können bei Kindern 5 mg Strychnin bereits tödlich sein, und im vorliegenden Fall wurden mit 10—15 Wenckebach-Tabletten 10—15 mg Strychnin eingeführt, was einer 2—3fachen letalen Dosis entspricht.

Von dem zweiten Wirkstoff der Wenkebach-Tabletten, dem *Chinin*, nahm der 3jährige Knabe in 10—15 Tabletten insgesamt 0,5—0,75 g zu sich. Literaturangaben zufolge (MUELLER) können für Kinder 0,8 g tödlich sein.

Die dritte Wirksubstanz, das *Digitalis lanata*, gelangte mit 10 bis 15 Wenkebach-Tabletten in Mengen von 0,5—0,75 g in den Organismus, was das 12,5—37,5fache der bei 3jährigen Kindern üblichen Dosis ausmacht. — Nach EICHHOLTZ sind die pharmakologische Dosis um 60% überschreitende Digitalismengen bereits toxisch. Im vorliegenden Fall ist also die in den Organismus eingeführte Digitalismenge zweifellos als toxisch, ja sogar als ein Mehrfaches der Dosis letalis zu betrachten. Nach MUELLER können 0,24 g Digitalisextrakt tödlich sein.

Es ist also letzten Endes der Tod des 3jährigen G. Sz. auf Grund der Vorgeschichte, der prämortalen Symptome, des Obduktionsbefundes und der chemischen Untersuchungsergebnisse entschieden infolge der gemeinsamen Giftwirkung des in den 10—15 Wenkebach-Tabletten enthaltenen Strychnins, Chinins und Digitalis eingetreten.

Beachtenswert ist, daß innerhalb der zwischen Vergiftung und Eintreten des Todes verstrichenen 6 Std und 45 min in der Leber bereits schwere fettige Degeneration und herdige Nekrosen und in den Nieren mit Glomerulusschädigung einhergehende nekrotisierende Nephrose zur Entwicklung gelangten. Das schwere Lungenödem und die beginnende desquamative Bronchopneumonie sind mit dem Nachlassen der Herz-tätigkeit und letztere teils mit der auf die unmittelbare Giftwirkung (Chinin-, Digitalis-, Strychninwirkung) eintretenden Läsion der Herzmuskelfasern, teils mit der Schädigung des herzmobilisierenden Zentrums zu erklären. Die Ganglienzellenveränderungen im zentralen Nervensystem sind teils auf die infolge der allgemeinen Blutkreislauf- und Atmungsstörung eintretende Anoxämie und Acidose und teils auf die direkte Wirkung des einverleibten Chinin-Strychnin-Digitaliskomplexes zurückzuführen. Eine Vergiftung mit Wenkebach-Tabletten ist in der uns zugänglichen Literatur nicht beschrieben worden.

Zusammenfassung

Ein 3jähriger Knabe hatte 10—15 Wenkebach-Tabletten eingenommen, wodurch 10—15 mg Strychnin (tödliche Dosis 5 mg), 0,5—0,75 g Chinin (tödliche Dosis 0,8 g) und 0,5—0,75 g Digitalis (tödliche Dosis 0,24 g) in den Organismus gelangten. Der Tod trat 6 Std und 45 min nach dem Vorfall ein. Mittels chemischer Untersuchungen konnten alle drei Substanzen in den Leichenorganen nachgewiesen werden. Histologisch wurden Lungenödem, beginnende herdige Pneumonie, nekrotisierende Nephrose, fettige Leberdegeneration, herdige Nekrose in der Leber, Fragmentation und parenchymatöse Entartung der Herzmuskelfasern,

228 I. GY. FAZEKAS: Tödliche Vergiftung eines Kindes mit Wenckebach-Tabletten

Gehirnödem sowie auf dem Gebiet der Hirnrinde und Stammganglien schwere Ganglienzellendegeneration festgestellt.

Literatur

EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, S. 283. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1951.

ISSEKUTZ, sen. B.: Pharmakologie und Medizin. I. S. 256. Budapest: Medicina-Verlag 1959.

MUELLEB, B.: Gerichtliche Medizin, S. 820, 825 u. 828. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.

Professor Dr. I. GY. FAZEKAS, Institut für gerichtl. Medizin der Universität Szeged (Ungarn), Kossuth Lajos s. ut. 40

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Friedrich Schiller-Universität Jena (Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. HANSEN)

Plötzlicher Tod durch Trichloräthylen-Vergiftung bei Einwirkung dieses Giftes über längere Zeit

Von

W. SCHOLLMEYER

(Eingegangen am 5. Mai 1960)

Die Durchsicht der bisher in der Literatur beschriebenen tödlichen Vergiftungen durch Trichloräthylen (Tri.) zeigt, daß es sich durchweg um akute Vergiftungen handelt. Die Vergiftungserscheinungen traten plötzlich nach Aufnahme von Tri. in den Körper als Flüssigkeit oder in Dampfform auf. Die Vergifteten verstarben schon nach wenigen Stunden. Die pathologisch-anatomischen Befunde entsprachen dem Bild einer akuten Vergiftung mit besonderem Hervortreten von akuten Stauungserscheinungen und mäßigen Organverfettungen hauptsächlich in Leber und Gehirn (KOCH, FROBOESE, GRABER, HOSCHEK u. a.).

Tödliche Vergiftungen von Menschen, die nachweislich längere Zeit einer gewerblichen Tri.-Einwirkung ausgesetzt waren, sind bisher nicht beschrieben worden. Derartige Todesfälle dürften aus verständlichen Gründen auch nur äußerst selten vorkommen.

Tierexperimentelle Untersuchungen über chronische Tri.-Einwirkung liegen vereinzelt vor. So berichtet CASTELLINO über das Auftreten von degenerativen Gewebsveränderungen neben den Stauungserscheinungen der akuten Vergiftung. Diese regressiven Erscheinungen sind vorherrschend in Leber und Lunge. Sie bestehen in rein rückläufigen Zellveränderungen mit stärkeren Verfettungen. Die Versuchstiere (Kaninchen) hatten 20—60 Tage lang kleinere Mengen Tri.-Dämpfe eingeatmet. Von RICCI wurden bei Kaninchen und Meerschweinchen nach Einatmung relativ hoher Dosen von Tri. deutliche regressive Veränderungen besonders im nervalen Gewebe beobachtet. MOSINGER und FIORENTINI töteten Katzen und Meerschweinchen durch Tri.-Dämpfe, wobei entsprechende Befunde in Leber, Milz, Nieren und Lungen festgestellt werden konnten.

Hier soll im folgenden über einen Vergiftungsfall berichtet werden, bei dem der Tod plötzlich nach Tri.-Aufnahme bei vorhergehender länger währender Einwirkung eingetreten ist.

Eine 34jährige kräftige Frau war seit etwa 10 Jahren als Reinigerin in der Tri.-Waschanlage eines chemischen Textilreinigungsbetriebes beschäftigt. Während ihrer Tätigkeit kam sie beim Reinigen von Kleidungsstücken mit dem chemischen Fettlösungsmittel Tri. in Berührung. Angeblich hat sie während ihrer beruflichen Tätigkeit niemals irgendwelche gesundheitlichen Schädigungen bemerkt, obwohl bei anderen

Arbeitskollegen des öfteren Schwindelanfälle beobachtet wurden, die in frischer Luft allerdings wieder verschwanden.

Am 4. 12. 59 klagte die chemische Reinigerin über Leibschmerzen, litt an Erregungszuständen und fiel plötzlich um; sie war nicht mehr ansprechbar. Bei der sofortigen Einlieferung in eine medizinische Klinik konnte hier nur noch der kurz zuvor eingetretene Tod festgestellt werden.

Die am 7. 12. 59 durchgeführte gerichtliche Leichenschau und Leichenöffnung hatte im wesentlichen folgendes Ergebnis:

Außerlich ließen sich an der Leiche keinerlei Auffälligkeiten feststellen. Bei der inneren Besichtigung zeigte das Gehirn deutliche Zeichen der Schwellung mit Abflachung der Hirnwindungen, Verstrichensein der Hirnfurchen, Druckfurchenbildung an den Kleinhirmandeln sowie feucht glänzender, klebriger Beschaffenheit des Gewebes auf dem Anschnitt. Die Blutleiter des Hirngewebes sowie die der harten und weichen Hirnhaut waren reichlich mit kräftig rot gefärbtem, flüssigem Blut gefüllt. Ein auffallender Geruch des Hirngewebes war nicht wahrnehmbar. Im Herzbeutel konnte eine leichte Vermehrung der Flüssigkeit auf etwa 10 cm³ festgestellt werden. Der Herzmuskel war auf dem Anschnitt feucht-glänzend. In den Herzkammern sowie in den großen Blutgefäßen fand sich flüssiges, kräftig rot gefärbtes Blut. Die Atemwege zeigten eine mäßige Rötung der Wandungen und enthielten rötlichen, glasig zähen Schleim. Das Lungengewebe wies eine vermehrte Blutfülle sowie einen stark vermehrten Saftreichtum auf. Ein angedeutet schwach aromatischer Geruch ließ sich feststellen. Die Milz war vergrößert, ihr Blutgehalt vermehrt. Die Nieren zeigten eine leichte Schwellung mit stärkerem Blutreichtum des Gewebes. Unter dem Überzug der rechten Niere war eine geringgradige Blutansammlung sichtbar. Der Magen enthielt etwa 200 cm³ breiartige graugrüne Massen ohne feste Bestandteile von leicht säuerlichem Geruch. Der Dünndarm war besonders in seinem oberen Anteil mit weitgehend flüssigen, grünlichen bis gelblichen Massen gefüllt. Die Schleimhaut von Magen-, Darm- und Harnblasenwandung war gerötet. Unter dem Gebärmutterkörperüberzug war eine starke Blutgefäßzeichnung erkennbar. Die Leber zeigte eine ganz erhebliche Vergrößerung. Auf Oberfläche und Anschnitt wies das Gewebe eine feucht glänzende Beschaffenheit auf. Die Gewebeflüssigkeit war sehr stark, der Blutgehalt reichlich vermehrt. Auf dem Anschnitt erschien das Gewebe verfettet; die Lebergewebsfeinzeichnung war verschwommen.

Als Todesursache wurde eine Vergiftung, wahrscheinlich durch Tri. angenommen.

Die histologischen Untersuchungen ergeben:

Leber. Die Leber zeigt auf dem Übersichtsbild eine stärker hervortretende wabige Musterung; diese annähernd ringähnlichen Gebilde stellen die peripheren Anteile der einzelnen Leberläppchen dar, die sich durch eine bedeutend intensivere Hämatoxylin-Eosin-Anfärbbarkeit gegenüber den zentraleren Anteilen auszeichnen. Die Feinstrukturen der Leberläppchen sind in Richtung auf die Zentralvene zunehmend stärker verschwommen. Die Zentralvene ist sehr reichlich mit Blut gefüllt, ihre Wände ödematös verquollen. Die einzelnen Leberzellen lassen sich nicht mehr gegeneinander abgrenzen, erscheinen verquollen, nekrotisch, teils auch nekrotisch. Die Leberzellbälkchen sind dissoziiert. Die Zellkerne weisen einen unterschiedlichen Erhaltungszustand auf. Neben pyknotischen und karyolytischen Veränderungen sind vereinzelte Kerne noch relativ klar erkennbar. In den zentral gelegenen Leberläppchenanteilen ist in mäßiger Menge körniges braunes

Pigment vorhanden. Die Intensität der Abbauveränderungen nimmt von der Peripherie zum Zentrum der Läppchen zu. Die Leberzellen, besonders die zentral gelegenen, sind ausgeprägt grob- und feintropfig verfettet. Vereinzelt sind in den verfetteten Zellen kleinste Vacuolenbildungen sichtbar. Die Lebercapillaren sind besonders in den zentralen Läppchenanteilen maximal mit Blut gefüllt. Die Kupfferschen Sternzellen zeigen eine stark hervortretende Fettspeicherung. Die Disseschen Räume sind deutlich verbreitert; in ihnen erkennt man eiweißhaltige Massen. Die Venen in den periportalten Feldern sind auffallend erweitert und mit Blutbestandteilen angefüllt. Das periportale Bindegewebe ist auf Kosten der angrenzenden Leberzellen erheblich vermehrt, verbreitert und aufgequollen, besonders in der Umgebung der Blutleiter. Man erkennt stellenweise in ganz erheblicher Anzahl dicht gelagerte Lymphocyten in diesen Narbenfeldern.

Gehirn. Im Hirngewebe fällt eine sehr starke Blutfülle und Erweiterung der Capillaren in allen Abschnitten auf. Die Endothel- und Adventitial-Zellen der Blutgefäße sind feinstkörnig verfettet. Die streckenweise erheblich erweiterten Virchow-Robinschen Räume weisen durch Plasma-Austritte wolkige Strukturen auf. Vereinzelt sind Untergänge von Ganglienzellen sichtbar. Das verdämmerte Gewebe ist nur hauchartig verfettet. Die teilweise degenerativ veränderten Markscheiden zeigen nur in den Hemisphären eine geringe Fetтанfärbbarkeit.

Nieren. Das Nierengewebe läßt eine sehr starke Erweiterung aller Blutgefäße mit reichlicher Blutfülle in Mark und Rinde erkennen. Eine maximale Erweiterung zeigen die ableitenden Harnkanälchen in allen Abschnitten. Ihre Epithelien sind trüb geschwollen, in den Kanälchenlumina sind wolkig rosafarbene Massen sichtbar. Im Übersichtsbild erscheint das gesamte ableitende Harnkanälchensystem in der Niere fleckförmig verfettet. Bezirke, in denen die Zellen sehr stark verändert sind, wechseln mit solchen ab, in denen sich überhaupt keine Fettstoffe nachweisen lassen. Gelegentlich finden sich auch vollständige Untergänge von Harnkanälchen mit Narbenbildungen. Innerhalb des Narbengewebes sind zahlreiche Lymphocyten vorhanden. Das Interstitium ist besonders im Rindenbereich ödematös aufgequollen.

Herz. Im Herzmuskel sind die Blutleiter reichlich mit Blutzellen angefüllt. Die Herzmuskelfasern sind sämtlich erheblich verquollen und aufgelockert, ebenso das Zwischengewebe. Die Herzmuskelfasern sind fleckförmig hochgradig verfettet; andere Bezirke zeigen eine vollständig negative Fettreaktion. Am Rande der verfetteten Bezirke lassen sich kleinere Nekrosen sowie kleinste Narbenbildungen mit geringer Mesenchymreaktion erkennen.

Lungen. Das Lungengewebe zeigt eine ungewöhnlich ausgeprägte Blutfülle aller Gefäße. In einem Teil der unterschiedlich stark überdehnten Alveolen ist ein Ödem sichtbar. Andere Lungenbläschen sind mit eiweißreichen Massen, teilweise verklumpten Erythrocyten und abgestoßenen Alveolarepithelien angefüllt. Das peribronchiale und perivaskuläre Gewebe ist leicht ödematös geschwollen.

Magen. Die Magenwandung weist im Bereich der obersten Schichten der Zotten eine weitgehende Aufhebung der Strukturen auf. In den erhaltenen Schleimhautanteilen sind zahlreiche Ansammlungen von dicht gelagerten Lymphocyten in erheblicher Anzahl vorhanden. Diese sind unregelmäßig im Drüsengewebe verteilt und etwas unscharf gegen die erhaltenen Anteile abgesetzt; an der Basis liegen sie der Muscularis mucosae auf. Das drüsige Gewebe ist im Bereich der lymphocytären Zellansammlungen nekrotisch und in seiner Struktur aufgehoben; das Bindegewebige Gerüst ist noch in Resten erhalten. Die Muskelschichten der Magenwandung zeigen außer einer ödematösen Aufquellung keine Besonderheiten. Die Blutgefäße sind reichlich gefüllt.

Milz. Die Milzgefäße sind im rindennahen Anteil sehr stark erweitert und ungewöhnlich reichlich mit Blut angefüllt.

Nebennieren. Die Nebennieren lassen eine starke Blutfülle des Markgewebes bei auffallender Blässe der Rinde erkennen.

Die übrigen inneren Organe zeigen histologisch außer einer vermehrten Blutfülle und einem starken Ödem keine Auffälligkeiten.

Das Ergebnis der chemischen Untersuchung ist folgendes: Zur Untersuchung gelangten 128 g mäßig dickflüssiger Mageninhalt von saurer Reaktion. Nach entsprechender Aufbereitung wurde papierchromatographisch auf Barbiturate und andere Schlafmittel (Pyridin- und Harnstoffderivate) geprüft. Diese waren nicht nachweisbar. Die Untersuchungen auf E-Mittel (E 605) sowie auf Morphin und dessen Derivate, synthetische Betäubungsmittel (Dolantin, Polamidon usw.) und Alkaloide verliefen ebenfalls negativ.

Ein Teil der Leber wurde der feuchten Veraschung unterworfen und spektrographisch untersucht. Außer den physiologischen Spurenelementen ergab sich kein Anhaltspunkt für das Vorliegen anorganischer Giftstoffe.

Die Untersuchung des Blutes auf Alkoholgehalt nach WIDMARK erbrachte den Wert von 0,05‰.

Eine nach der gleichen Methode durchgeführte Vergleichsprobe mit Gehirnschubstanz zeigte keinen merklich höheren Wert (0,08‰), der als sicherer Hinweis auf die Einatmung größerer Mengen Tri. hätte dienen können.

Aus diesem Grunde wurden 500 g Gehirn einer Wasserdampfdestillation unterworfen und das Destillat mit der wesentlich empfindlicheren Pyridin-Methode nach LYNE und McLACHLAN auf Tri. geprüft. Diese Probe fiel positiv aus; durch colorimetrischen Vergleich mit Standard-Lösungen konnte ein Gehalt von ungefähr 5 mg Tri. pro 500 g Gehirnschubstanz ermittelt werden.

Die am 12. 12. 1959 durchgeführte Überprüfung der chemischen Reinigung durch die zuständige Arbeitssanitätsinspektion hatte im wesentlichen folgendes Ergebnis:

Die vorgeschriebenen Absauganlagen am Arbeitsplatz hatten einen viel zu geringen Sog und sind daher als fast völlig unwirksam zu bezeichnen. Die Be- und Entlüftung war unzureichend. In den Reinigungsanlagen bestanden undichte Rohrleitungen. Insbesondere war ein größerer Schaden an der Tri.-Waschanlage, an welcher die Verstorbene tätig war, festzustellen. Die Messungen mit dem Dräger-Gasspürgerät am Arbeitsplatz ergaben 2,7—9,0 mg/l Luft. Das bedeutet eine Überschreitung der zulässigen maximalen Arbeitsplatzkonzentration um das 2,5—8fache. Der MAK-Wert für Tri. beträgt 200 ppm = 1050 mg/m³ Luft. Bereits 1956 wurde bei durchgeführten Untersuchungen durch

die Arbeitssanitätsinspektion auf eine starke Konzentration von Tri-Dämpfen aufmerksam gemacht; Meßwerte liegen allerdings nicht vor.

Diskussion

Durch die chemischen Untersuchungen gelang es, den schwierig zu erbringenden Nachweis von Tri. im Hirngewebe zu führen. Der geäußerte Verdacht einer Tri.-Vergiftung bestätigte sich somit. Eine andersartige natürliche Todesursache konnte durch die mikroskopischen Gewebsuntersuchungen ausgeschlossen werden.

Das Ergebnis der histologischen Untersuchungen entspricht auf der einen Seite den bisher erhobenen Befunden bei akuter Tri.-Vergiftung, auf der anderen Seite wurden Veränderungen festgestellt, die einer weiteren Deutung bedürfen.

Die degenerativen Verfettungen der Zellen in Leber und Niere haben im vorliegenden Fall einen Grad erreicht, der bisher bei akuten Vergiftungen nicht gesehen wurde. In diesen Organen wurde die Verfettung bei akuter Vergiftung durchweg als nur geringgradig bis mäßig beschrieben (KOCH, FROBOESE, GRABER, HOSCHKE, VALLÉE).

Die ausgedehnten Narbenbildungen in den periportalen Feldern der Leber mit reichlichen Lymphocytenansammlungen wurden gleichfalls bisher nicht beobachtet. Bei den bislang untersuchten Vergiftungsfällen waren zwar vereinzelt Lymphocyten in den periportalen Feldern der Leber nachgewiesen worden (PFREIMBER, FROBOESE, GRABER), von Narbenbildung war jedoch nirgends die Rede. Das Vorhandensein von lymphocytären Zellelementen in Narbenfeldern gibt die Berechtigung zu der Annahme, daß es sich um einen chronisch fortschreitenden, seit längerer Zeit bestehenden Prozeß handelt.

Berücksichtigt man nun, daß die Verstorbene wahrscheinlich seit längerer Zeit sich mehrere Stunden täglich in Räumen aufgehalten hat, in denen die Konzentration von Tri.-Dämpfen vermutlich über der maximal zulässigen Menge lag, so ist der Verdacht einer Schädigung des Körpers gegeben. Daß die Verstorbene angeblich niemals über irgendwelche körperlichen Beschwerden klagte, spricht nicht gegen eine seit längerer Zeit bestehende Schädigung. Von manchen Personen wird sogar die Inhalation von Tri.-Dämpfen als angenehm empfunden (ROMMENY). Eine ärztliche Kontrolluntersuchung ist zu Lebzeiten nicht durchgeführt worden.

Die reichliche Ansammlung von Entzündungszellen in der Schleimhautschicht der Magen- und oberen Dünndarmwandung wurde bisher nur bei Tri.-Aufnahme als Getränk histologisch gesehen (FROBOESE, GRABER), niemals jedoch bei Dampfeinatmung beobachtet. Es liegt also der Verdacht nahe, daß Tri. als Flüssigkeit von der Verstorbenen

getrunken wurde. Katamnestisch ließ sich jedoch hierfür kein Anhaltspunkt finden. Suicidabsichten bestanden angeblich nicht. Ein auffallender Geruch des Magen- und Darminhaltes war nicht vorhanden. Als Erklärung dieses Befundes ist die Funktion des Magens als Ausscheidungsorgan zu diskutieren. Entkräftet wird die Annahme einer Zufuhr von Tri. als Getränk außerdem noch dadurch, daß es sich nicht wie bei GRABER um Leukocyten, sondern ausschließlich um Lymphocyten handelt, was an ein chronisches Geschehen denken läßt.

Das Trinken von Tri.-Flüssigkeit ist daher unwahrscheinlich, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Die erhobenen feingeweblichen Befunde lassen neben der chronischen auch an eine akute Komponente der Vergiftung denken. Hierfür spricht insbesondere auch die Plötzlichkeit des Ablebens, angeblich ohne vorherige Beschwerden, das ausgeprägte Lungenödem, der ungewöhnliche Safftreichtum der Leber sowie die akuten Stauungserscheinungen an den inneren Organen.

Erlaubt man sich, eine Deutung aller erhobenen Befunde vorzunehmen, so kommt man zu folgendem Schluß:

Es hat eine seit längerer Zeit bestehende tägliche berufsbedingte Gifteinwirkung durch Tri.-Dämpfe vorgelegen. Diese schädigte besonders die Leber in stärkerem Maße. Den vorgeschädigten Organismus, der wahrscheinlich bereits an der Grenze der Dekompensation seiner Toleranzfähigkeit gestanden hat, muß eine eventuell nur geringfügig über der Konzentration des bisher täglich eingeatmeten Tri. liegende Giftmenge am Todestage getroffen haben. Diese Möglichkeit ist durchaus aus der Tatsache der stetig angestiegenen Giftkonzentration am Arbeitsplatz abzuleiten. Dieser Anstieg resultiert aus dem bestimmt sich nicht im Laufe der Zeit bessernden Betriebszustand der Waschanlage und der Verschlechterung der Entlüftungsmöglichkeiten.

Es hat mit größter Wahrscheinlichkeit nur eines kleinen Anstoßes bedurft, um den Tod eintreten zu lassen. Möglicherweise hätte die am Todestage aufgenommene Giftmenge allein gar nicht zum letalen Ausgang geführt, wenn sie nicht auf einen bereits geschädigten Körper eingewirkt hätte.

Zusammenfassung

Es wird über eine gewerbliche Tri.-Vergiftung berichtet. Das Gift konnte chemisch im Gehirn nachgewiesen werden. Die histologischen Organveränderungen besonders im Lebergewebe sprechen für eine seit längerer Zeit bestehende Gifteinwirkung, was auch mit den am Arbeitsplatz getroffenen Feststellungen übereinstimmt. Neben den ausgeprägten regressiven Erscheinungen an den Geweben konnten die bisher bei akuten Tri.-Vergiftungen gesehenen Schädigungen der Organe festgestellt werden. Es ist die Annahme gerechtfertigt, daß der Tod durch eine

akute Gifteinwirkung bei vorbestehender erheblicher Organschädigung durch Tri. eingetreten ist. Eine Aufnahme von Tri. als Getränk ist unwahrscheinlich, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Literatur

- CASTILLINO, N.: Das Trichloräthylen. *Folia med. (Napoli)* 18, 415—457 (1932).
Ref. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* 20, 168 (1933).
FROBOESE, C.: Trichloräthylen-Vergiftung per os beim Menschen. *Arch. Toxikol.* 13, 49—52 (1943).
GRABER, H.: Die perorale Trichloräthylen-Vergiftung und ihre Pathogenese. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* 40, 88—121 (1950).
HOSCHER, R.: Tödliche akute Trichloräthylen-Vergiftung mit Nachweis des Giftes in der Leiche. *Arch. Toxikol.* 14, 330—337 (1953).
KOCH, W.: Trichloräthylen-Vergiftung. *Veröff. Gewerbe- u. Konstit.path. H.* 32 (1931).
LYNE, F. A., and T. McLACHLAND: Contamination of water by trichloroethylene. *Analyst* 74, 513 (1949).
MOSINGER, M., et H. FIORENTINI: Intoxikation expérimentale par le trichloréthylène. *Ann. Méd. lég.* 38, 319—324 (1956). Ref. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* 48, 635 (1958/59).
PFREIMBER, R.: Tödlicher Unfall durch Trichloräthylen-Einatmung. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* 18, 339—344 (1932).
RICCI, P.: Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der subakuten und chronischen Intoxikation durch Trichloräthylen. Histologische Untersuchungen und quantitative Bestimmung in den Geweben. *Med. leg. (Genova)* 4, 1—42 (1956). Ref. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* 46, 149 (1957/58).
ROMMENY, K.: Trichloräthylen-Sucht einer Jugendlichen mit tödlichem Ausgang. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* 37, 1—8 (1943).
SCHMITT, K., u. H. J. WAGNER: Tödlicher Narkosezwischenfall bei Trichloräthylen-Betäubung. *Arch. Toxikol.* 17, 186—196 (1958).
VALLÉE, C., et J. LECLERCQ: Trichloräthylen-Vergiftung. *Ann. Méd. lég.* 15, 10—12 (1935). Ref. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* 25, 18 (1935).

Dr. med. W. SCHOLLMAYER, Institut für gerichtliche Medizin
und Kriminalistik der Universität Jena, Goetheallee 23

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. P. HOLTZ)

Über die Ursache des protrahierten Verlaufs von Vergiftungen mit E 605

Von

W. SCHAUMANN und M. SCHILLER*

(Eingegangen am 17. Februar 1960)

Wenn große Mengen von E 605, z. B. in selbstmörderischer Absicht, eingenommen werden, kann die Vergiftung innerhalb weniger Minuten zum Tode führen. Andererseits sind Fälle bekannt geworden, in denen die Patienten erst nach 20—60 Std ad exitum kamen.

Eine verzögerte und protrahierte Wirkung von E 605 (Diäthyl-p-nitrophenylthiophosphat) kann man auch im Tierversuch beobachten. Nach subcutaner Injektion einer tödlichen Dosis Paraoxon (Diäthyl-p-nitrophenylphosphat) sterben Mäuse innerhalb von 30 min, bei Injektion von E 605 erst nach 1 Std. Dieser verzögerte *Eintritt* der Wirkung von E 605 ist wohl damit zu erklären, daß es erst *in vivo* zu einem Cholinesterase-Hemmer (ChEH) umgebaut wird (KUBIŠTOVA). Eine unterschiedliche Resorptionsgeschwindigkeit ist bei den ähnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften der beiden Substanzen unwahrscheinlich.

Nach Injektion von Paraoxon klingt die Vergiftung innerhalb 1 Std im wesentlichen ab, nach E 605 erst im Verlauf von 10—20 Std. In einer vorangegangenen Untersuchung konnte gezeigt werden, daß eine Vergiftung mit verschiedenen Diäthylphosphaten um so länger anhält, je länger sich freier Hemmstoff im Gehirn nachweisen läßt (SCHAUMANN u. SCHILLER). Bei peroraler Gabe enthält der Magen, aber auch andere Organe, noch lange Zeit unverändertes E 605 (PRIBILLA). Die folgenden Ergebnisse sprechen dafür, daß dieses noch nach Stunden in einen ChEH umgelagert werden kann. Hierauf dürfte die lange *Dauer* der E 605-Vergiftungen beruhen.

Methoden

Als Versuchstiere dienten männliche weiße Mäuse. Sie erhielten E 605 subcutan und gleichzeitig 50 mg/kg PAM + 10 mg/kg Atropin intraperitoneal.

Die *Cholinesterase-Aktivität* wurde manometrisch in der Warburg-Apparatur bestimmt. Das Gewebe wurde in phosphatfreier Tyrode-Lösung unter Zusatz von 0,03 M NaHCO₃ und 0,03 M MgCl₂ suspendiert. Als Substrat dienten 0,015 M Acetylcholinchlorid (ACh).

* Stipendiat der Alexander v. Humboldt-Gesellschaft.

Bestimmung von freiem Cholinesterase-Hemmer im Gehirn. Mäuse wurden 1–11 Std nach subcutaner Injektion von E 605 dekapitiert, das Gehirn entnommen, gewaschen, gewogen und mit 0,9 ml Wasser je 100 g Gewebe homogenisiert. Je 1 ml des Homogenats wurde sofort danach mit 1 ml einer Puffer-Lösung und mit 1 ml einer Suspension von 20–50 mg eines normalen Gehirns (Standard) bei 37° inkubiert. Nach 30 min wurde ACh eingekippt und die CO₂-Produktion gemessen. Aus der Differenz zwischen beiden Proben wurde die Aktivität im Standard berechnet und in Prozent der Aktivität eines Standards ohne Zusatz von vergiftetem Gewebe ausgedrückt.

Die Inaktivierung der ChE durch Alkylphosphate kann durch folgende Gleichung wiedergegeben werden:

$$\ln \frac{1}{a_t} = K_h \cdot H_f \cdot t \quad (1)$$

a_t = Cholinesterase-Aktivität in $\frac{\%}{100}$ nach t min Inkubation

K_h = Inaktivierungskonstante

H_f = Konzentration an freiem Hemmstoff

t = Inkubationsdauer in Minuten

Setzt man in diese Gleichung die gefundene Aktivität des Standards und $t = 30$ ein, so kann man das Produkt $K_h \cdot H$ berechnen, welches die Wirksamkeit des freien Hemmstoffs in vitro wiedergibt.

Berechnung der Cholinesterase-Aktivität in vivo. Die Bestimmung der Cholinesterase (ChE) in vitro gibt die Aktivität des Fermentes in vivo nicht genau wieder, da in vitro einerseits eine zusätzliche Inaktivierung durch freien Hemmstoff eintritt, andererseits ein Teil des gehemmten Fermentes reaktiviert wird (SCHAUMANN 1960a). Diese Faktoren müssen bei der Berechnung der ChE-Aktivität in vivo berücksichtigt werden.

1. Reaktivierung. Sobald das Substrat eingekippt wird, findet nur noch eine Reaktivierung statt, da das ACh den freien Hemmstoff von dem Ferment verdrängt und dadurch eine weitere Inaktivierung verhindert. Die Reaktivierung folgt der Gleichung:

$$\ln \frac{1 - a_0}{1 - a_t} = K_r \cdot t \quad (2)$$

a_0, a_t = ChE-Aktivität in $\frac{\%}{100}$ nach 0 und t min Inkubation

t = Zeit in Minuten

K_r = Reaktivierungskonstante

K_r beträgt in vitro etwa 0,0004 (SCHAUMANN 1960a). Dieser Wert ist so niedrig, daß die Reaktivierung während der relativ kurzen Zeit der Bestimmung praktisch linear verläuft. Die gefundenen Aktivitäten (Spalte 3 der Tabelle) gelten daher für die Mitte der Meßperiode. Wenn diese 10 min nach dem Einkippen von ACh beginnt und 1 Std dauert, muß man in Gleichung (2) $K_r = 0,0004$, $t = 40$ min und für a_0 die gefundene Aktivität aus der Tabelle einsetzen. Man erhält dann die Aktivität a_0 zum Zeitpunkt der Zugabe von ACh.

2. Inaktivierung + Reaktivierung. Vor dem Einkippen des Substrats laufen die Reaktivierung der gehemmten ChE und die Inaktivierung durch den freien Hemmstoff gleichzeitig ab, was durch folgende Gleichung wiedergegeben werden kann (SCHAUMANN 1960a):

$$a_0 = a_e \cdot e^{-F \cdot t} + \frac{K_r}{F} (1 - e^{-F \cdot t}) \quad (3)$$

a_0 = Aktivität zu Beginn der Inkubation in $\frac{\%}{100}$

$$F = K_A \cdot H_I + K_r$$

Die Inkubationsdauer t vor dem Einkippen von ACh betrug stets 30 min. Setzt man die bekannten Werte in Gleichung (3) ein, so kann man die Aktivität a_0 zu Beginn der Inkubation ausrechnen. Diese ist als berechnete Aktivität in vivo in der Tabelle angegeben.

Ergebnisse

Nicht nur bei der Bestimmung in vitro, sondern auch schon in vivo laufen die Inaktivierung der ChE durch freien Hemmstoff und die Reaktivierung des gehemmten Fermentes gleichzeitig ab. Paraoxon wird im Körper so schnell zerstört, daß man bereits 1 Std nach der Injektion von 15 mg/kg kaum mehr freie Substanz im Gehirn findet (SCHAUMANN u. SCHILLER). So hohe Dosen kann man nur geben, wenn man die Tiere durch Vorbehandlung mit PAM und Atropin gegen die Folgen der Vergiftung schützt. Bei dem schnellen Abbau von Paraoxon überwiegt sehr bald die Reaktivierung, und bis die Wirkung von PAM und Atropin abgeklungen ist, enthält das Gehirn schon wieder das lebensnotwendige Minimum an aktiver ChE.

Injiziert man dagegen 60 mg/kg E 605 zusammen mit PAM und Atropin, so findet man noch nach 2 Std große Mengen an freiem Hemmstoff (Tabelle). Es ist verständlich, daß in diesem Fall die Inaktivierung des Fermentes gegenüber der Reaktivierung so stark überwiegt, daß die ChE-Aktivität in vivo gleich Null ist (SCHAUMANN 1960d). Die Mäuse sterben nach 3—5 Std, wenn die Schutzwirkung von PAM und Atropin abgeklungen ist.

Die protrahierte Wirkung von E 605 ist damit im Prinzip erklärt. Es ergibt sich jedoch eine Reihe von Fragen, die man nur beantworten kann, wenn man kleinere Dosen von E 605 injiziert und dadurch die Überlebens- und Beobachtungszeit verlängert:

1. Wie hoch ist die ChE-Aktivität im Gehirn vergifteter Tiere?
2. Wie lange ist freier Hemmstoff im Gehirn nachweisbar?
3. Ist der in vitro gefundene freie Hemmstoff auch in vivo aktiv, oder wird er gespeichert und kommt mit dem noch aktiven Teil der ChE nicht in Berührung?
4. Um welche Substanzen kann es sich bei dem freien Hemmstoff handeln?

ad 1. Nach Injektion von 60 mg/kg E 605 kann man die zu einem bestimmten Zeitpunkt tatsächlich noch vorhandene ChE-Aktivität im Gehirn nur bestimmen, wenn man schon beim Homogenisieren des Gewebes ACh zusetzt und dadurch die noch nicht blockierten Fermentmoleküle vor der Vergiftung durch den freien Hemmstoff schützt.

Trotzdem ließ sich nach 2 Std keine aktive ChE mehr nachweisen (SCHAUMANN 1960d). Injiziert man nur 20 mg/kg E 605, homogenisiert mit ACh um die Wirkung des freien Hemmstoffs auszuschalten, und korrigiert die gefundenen Werte entsprechend der Reaktivierung der ChE *in vitro*, so beträgt die berechnete Aktivität *in vivo* 1 Std nach der Injektion 8,7%, nach 11 Std 3,4%.

ad 2. Selbst 11 Std nach der Injektion von 20 mg/kg E 605 ließ sich eine signifikante Hemmung des Standards durch 100 mg vergiftetes Gewebe nachweisen (Tabelle). Das Produkt $K_h \cdot H_f$ und damit auch die Konzentration an freiem Hemmstoff waren nur wenig geringer als nach 1 Std.

ad 3. Nach einer Vergiftung mit Diäthylphosphat wird die gehemmte ChE spontan reaktiviert. In einer früheren Arbeit konnte gezeigt werden, daß die ChE-Aktivität schon 5 Std nach einer Vergiftung höher ist als nach 1 Std und daß die Reaktivierung *in vivo* durch freien Hemmstoff verlangsamt wird (SCHAUMANN 1960b). 20 mg/kg E 605 erzeugen eine so hohe Konzentration an aktivem Hemmstoff, daß die Aktivität der ChE in den ersten Stunden weiter abnimmt. 10 Std nach der Injektion hat sich praktisch ein Gleichgewicht zwischen Inaktivierung und Reaktivierung eingestellt. Man erhält einen mathematischen Ausdruck dafür, wenn man in Gleichung (3) $t = \infty$ setzt. Es wird dann

$$a_t = \frac{K_r}{F} \text{ (SCHAUMANN 1960a).}$$

a_t ist die Aktivität in $\frac{\%}{100}$ nach 11 Std, K_r beträgt *in vivo* 0,0004 (SCHAUMANN 1960b), und es resultiert

$$F = K_h \cdot H_a + K_r = 0,0114$$

$$K_h \cdot H_a = 0,011$$

H_a = Konzentration an aktivem Hemmstoff *in vivo* (SCHAUMANN 1960c).

In vitro betrug $K_h \cdot H_f$ bei 20facher Verdünnung des Hemmstoffes (100 mg Gewebe auf 1,9 ml Puffer) im Durchschnitt 0,0093, das sind unverdünnt 0,186. Nimmt man an, daß die Inaktivierungskonstante K_h *in vitro* und *in vivo* gleich ist, so beträgt die Konzentration H_a an aktivem Hemmstoff *in vivo* etwa 6% der Konzentration H_f an freiem Hemmstoff *in vitro*, denn es gilt dann:

$$K_h = \frac{0,011}{H_a} \quad \text{und} \quad K_h = \frac{0,186}{H_f}$$

$$H_a = H_f \cdot 0,06$$

Dies ist nur ein Durchschnittswert. Die ChE-Aktivität nahm von der ersten bis zur zweiten Stunde post injectionem stark ab und dürfte gegen Ende der Beobachtungsperiode wieder angestiegen sein (Tabelle). Es ist anzunehmen, daß zuerst weit mehr aktiver Hemmstoff vorhanden war, der mit der Zeit in die Depots abwanderte.

Diskussion

Bei dem in vitro nachgewiesenen freien Hemmstoff könnte es sich um Paraoxon oder S-Äthyl-paraoxon handeln. Paraoxon entsteht im Körper durch Oxydation des E 605 (GAGE), S-Äthyl-paraoxon kommt in technischen Präparaten als Verunreinigung vor und soll nach Ansicht einiger Autoren auch im Körper durch Isomerisierung des E 605 entstehen können, was jedoch nicht bewiesen ist (Übersicht bei ERDMANN u. LENDLE).

Als Verunreinigung injiziertes S-Äthyl-paraoxon kann keine Rolle spielen, denn erst nach 250 mg/kg dieser Substanz findet man größere Mengen an freiem Hemmstoff im Gehirn (SCHAUMANN u. SCHILLER). Selbst wenn E 605 in der Peripherie quantitativ zu S-Äthyl-paraoxon isomerisiert würde, wäre das bei der geringen Aktivität dieses ChEH zu wenig, um den Gehalt des Gehirns an freiem Hemmstoff zu erklären. Im Gehirn selbst aber findet keine Umwandlung von E 605 in einen ChEH statt (KUBIŠTOVA).

Bleibt die Annahme, daß die protrahierte Wirkung von E 605 auf einer kontinuierlichen Bildung kleiner Mengen Paraoxon beruht. Paraoxon wird in vivo sehr schnell inaktiviert, und es fragt sich, ob das injizierte E 605 ausreicht, um auf diese Weise eine protrahierte Vergiftung zu bewirken.

Wenn es sich bei dem in vitro nachgewiesenen freien Hemmstoff um Paraoxon handelt, so kann man seine Konzentration H_f berechnen. 1—11 Std nach der Injektion von 20 mg/kg E 605 betrug $K_a \cdot H_f$ durchschnittlich 0,0093 (Tabelle). In früheren Versuchen (SCHAUMANN 1960c) wurde die Inaktivierungskonstante K_a von Paraoxon mit $1,34 \times 10^{-7}$ bestimmt. Daraus folgt eine Konzentration an freiem Paraoxon von 7×10^{-6} g/ml. Da 100 mg Gehirn in 2 ml Puffer inkubiert wurden, beträgt der Gehalt des Gehirns somit $1,4 \times 10^{-9}$ g/100 mg, das sind 0,014 mg/kg Paraoxon. Die Halbwertszeit des freien Paraoxon im Gehirn ist 7 min, d.h. es verschwinden pro Minute 10% der vorhandenen Menge (SCHAUMANN u. SCHILLER). Im vorliegenden Fall sind das 0,0014 mg/kg/min. So viel Paraoxon muß dem Gehirn in der Minute zugeführt werden, um die Konzentration an freiem Hemmstoff konstant zu halten. Während 10 Std sind das insgesamt 0,84 mg/kg, was auf molarer Basis 0,9 mg/kg E 605 entspricht. Nach den Ergebnissen von KUBIŠTOVA werden pro Stunde 5% des vorhandenen E 605 zu

Paraoxon oxydiert, das sind in 10 Std 40%. Von den injizierten 20 mg/kg E 605 dürften demnach 8 mg/kg umgewandelt worden sein. Selbst wenn fast 90% dieser Menge an Eiweiß gebunden und hydrolysiert werden (SCHAUMANN u. SCHILLER), so reicht der Rest noch aus,

Tabelle. Cholinesterase-Aktivität und freier Hemmstoff im Gehirn nach Injektion von E 605

Spalte 2: Stunden post injectionem; in Klammern die Zahl der Versuche.

Dosis mg/kg	Std	% Aktivität			$K_A \cdot H_f$
		Gehirn		Standard	
		gefunden	berechnet		
60	1	3,45 ± 0,7 (6)	—	6 ± 1 (6)	0,0935
	2	1,8 ± 0,2 (6)	0,1 ¹	8 ± 2 (6)	0,0840
20	1	10,8 ± 1,1 (8) ²	8,7	77 ± 6 (4)	0,0087
	2	2,65 ± 0,3 (13)	0,5	72 ± 6 (12)	0,0109
	11	3,3 ± 0,4 (9)	1,5	80 ± 3 (9)	0,0074
	11	5,7 ± 0,8 (5) ²	3,4	—	

¹ SCHAUMANN 1960 d. ² Mit ACh homogenisiert.

um eine protrahierte Vergiftung zu unterhalten. Vielleicht spielt dabei das im technischen E 605 enthaltene S-Äthyl-Isomere des E 605 eine Rolle, das nach Angaben von MYERS et al. die Ali-Esterase hemmt, ein Ferment, das an der Zerstörung von Paraoxon beteiligt ist (ALDRIDGE).

Diese Berechnung erhebt keinen Anspruch auf Genauigkeit. Sie zeigt aber, daß der protrahierte Verlauf der Vergiftung mit E 605 durch die allmähliche Oxydation zu Paraoxon erklärt werden kann. Dadurch wird verständlich, warum PAM die LD₅₀ von E 605 nicht erhöht, sondern nur den Eintritt des Todes verzögert (WILSON u. SONDHEIMER): Die Wirkung von PAM klingt innerhalb von 1—3 Std ab, die von E 605 dauert wesentlich länger an.

Diese Ergebnisse sind für die Therapie von E 605-Vergiftungen von Bedeutung: Selbst wenn man die ersten bedrohlichen Auswirkungen der Vergiftung durch Injektion von PAM und Atropin beherrscht und nicht resorbiertes Gift durch Magenspülungen entfernt, muß man noch nach Stunden mit einer zunehmenden Inaktivierung der ChE rechnen. Bei einem Patienten, den ERDMANN, SAKAI u. SCHELER trotz Einnahme des 20fachen der tödlichen Dosis retten konnten, stieg die ChE-Aktivität im Serum nach der Injektion von 1 g PAM von 15% auf 66% an, sank aber in den folgenden 12 Std wieder bis auf 30% ab.

Es empfiehlt sich daher, auch nach einem anfänglichen Erfolg der Therapie wiederholt in Abständen von 30 min 0,5 g PAM zu injizieren. Diese prophylaktische Behandlung ist auch deswegen angezeigt, weil PAM sich auch mit freiem Hemmstoff verbindet und diesen dadurch

inaktiviert (WILSON u. GINSBURG). Auf zusätzliche Gabe hoher Dosen Atropin darf selbstverständlich nicht verzichtet werden.

Zusammenfassung

Es ist bekannt, daß E 605 im Körper zu Paraoxon oxydiert wird, welches die Cholinesterase hemmt und dadurch zur Vergiftung führt. Die Wirkung von E 605 hält länger an als die von Paraoxon, da unverändert resorbiertes E 605 noch nach 10 und mehr Stunden in Paraoxon umgewandelt wird. Das erklärt den protrahierten Verlauf mancher E 605-Vergiftungen beim Menschen. Die Therapie mit PAM und Atropin muß auch dann fortgesetzt werden, wenn die schweren akuten Vergiftungserscheinungen bereits überwunden sind.

Literatur

- ALDRIDGE, W. N.: Serum esterases. 2. An enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem. J.* **53**, 117—124 (1953).
- ERDMANN, W. D., u. L. LENDLE: Vergiftungen mit esteraseblockierenden Insektiziden aus der Gruppe der organischen Phosphorsäure-Ester (E 605 und Verwandte). *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **10**, 104—184 (1958).
- ERDMANN, W. D., F. SAKAI u. F. SCHELER: Erfahrungen bei der spezifischen Behandlung einer E 605-Vergiftung mit Atropin und dem Esteraseaktivator PAM. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 1359—1362 (1958).
- GAGE, J. C.: A cholinesterase inhibitor derived from 0,0-diethyl-p-nitrophenyl thiophosphate in vivo. *Biochem. J.* **54**, 426—430 (1953).
- KUBISTOVA, J.: Parathion metabolism in female rat. *Arch. int. Pharmacodyn.* **118**, 308—216 (1959).
- MYERS, O. K., B. MENDEL, H. R. GERSMANN and J. A. A. KETELAAR: Oxydation of thiophosphate insecticides in the rat. *Nature (Lond.)* **170**, 805—807 (1952).
- PRIBILLA, O.: Vergiftungen mit E 605 (0,0-Diäthyl-o,p-nitro-phenyl-thiophosphorsäureester). *Arch. Toxikol.* **15**, 210—284 (1955).
- SCHAUMANN, W.: Bestimmung der Cholinesterase-Aktivität in vitro und Berechnung der Aktivität in vivo nach Vergiftung mit Alkylphosphaten. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **239**, 81 (1960a).
- SCHAUMANN, W.: Beziehungen zwischen den peripheren und zentralen Wirkungen von Cholinesterase-Hemmern und der Inaktivierung der Cholinesterase. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **239**, 96 (1960b).
- SCHAUMANN, W.: Vergleich zwischen der Wirksamkeit von Cholinesterase-Hemmern in vitro und in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **239**, 126 (1960c).
- SCHAUMANN, W.: Maximal inhibition of cholinesterase in the central nervous system. *Brit. J. Pharmacol.* (1960d im Druck).
- SCHAUMANN, W., u. M. SCHILLER: Inaktivierung von Alkylphosphaten im Gehirn und im Serum. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **239**, 114 (1960).
- WILSON, I. B., and S. GINSBURG: A powerful reactivator of alkylphosphate-inhibited acetylcholinesterase. *Biochim. biophys. Acta* **18**, 163—170 (1955).
- WILSON, I. B., and F. SONDHEIMER: A specific antidote against lethal alkylphosphate intoxication. V. Antidotal properties. *Arch. Biochem.* **69**, 468—474 (1957).
- Priv.-Doz. Dr. W. SCHAUMANN, Mannheim-Waldhof, Sandhofer Str. 116

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. Dr. K. W. MEERZ)

Zur Isolierung und Identifizierung des 1-Äthinyl-cyclohexyl-carbamats (Valamin) und seiner Stoffwechselprodukte

Von

FR. ROLF PREUSS und E. MAYER

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 7. Januar 1960)

Zur Pharmakologie, Toxikologie und zum Nachweis von Valamin liegen eine Reihe von Veröffentlichungen vor (LANGECKER, SCHÜMANN u. JUNKMANN; SWANSON, ANDERSON u. GIBSON; KÖLWEL u. SCHRAG; BARNES u. Mitarb.; MOHRSCULZ; FISCHER u. SPECHT; McMAHON; SCHEIBL). In eigenen Arbeiten wurde über den papierchromatographischen Nachweis von Valamin (PREUSS u. KOPF 1958), seiner renalen Ausscheidungsprodukte Valamin 1 bis Valamin 6 (= V1 bis V6) (PREUSS u. KOPF 1959a), über den Stoffwechsel des Valamin und zur Struktur des Valaminmetaboliten V1 berichtet (PREUSS u. KOPF 1959b).

Auf Grund der Erfahrungen, die bei der Untersuchung von Harnen (Selbstversuche) gesammelt wurden, wurde vorgeschlagen, den Beweis für die Einnahme von Valamin durch den Nachweis der Metaboliten V1 und V2 zu führen, weil diese Substanzen die Hauptabbauprodukte des Valamin darstellen. Sie sind — gelegentlich zusammen mit Valamin, das rasch abgebaut wird — nicht nur kurz nach der Einnahme des Valamin, sondern auch noch Tage nachher ohne weiteres im Harn aufzufinden. Demgegenüber ist die Bedeutung der übrigen Metaboliten gering, weil ihre Auffindung nicht regelmäßig gelingt. Das gilt vor allem für die Metaboliten V4 bis V6.

Über den Nachweis von Valamin und insonderheit seiner Stoffwechselprodukte in anderen Organflüssigkeiten außer Harn oder in Organen liegen bisher nur wenige bzw. keine Berichte vor. Es wird daher im folgenden über die Ergebnisse berichtet, welche bei der Untersuchung verschiedenen Ausgangsmaterials erhalten wurden.

Gleichzeitig soll auf Verbesserungen der papierchromatographischen Methodik, die nunmehr gelungene, nochmalige Aufgliederung der Metaboliten V1 bis V3 und die damit ermöglichte Spezifizierung des Nachweises der Einverleibung von Valamin eingegangen werden.

Es standen zwei Harnproben zur Verfügung. Die eine Probe stammte von einer Patientin, welche wahrscheinlich seit mehreren Jahren täglich 4 Tabletten Valamin (zu 0,4 g) eingenommen hatte (Fall 1). Die zweite

Harnprobe sowie Organe stammten von einer Person, die durch Einnahme von Valamin Suicid begangen hatte (Fall 2)¹.

Die Untersuchung von Harn (Fall 1 und 2)

Die Aufarbeitung der Harn erfolgte analog dem früher angegebenen Verfahren (PREUSS u. KOPP 1959a) und die papierchromatographische

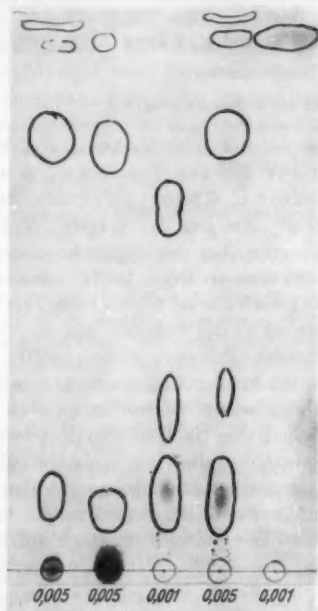


Abb. 1

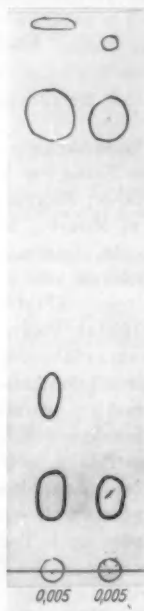


Abb. 2

Abb. 1. Startpunkt 1: Hautextrakt, enthaltend V 1, Valamin, V 4 und V 5 (Fall 2). (Aufzählung hier und im folgenden von unten nach oben.) Startpunkt 2: Hirnextrakt, enthaltend V 1, Valamin, V 4 (Fall 2). Startpunkt 3: Harnextrakt, enthaltend V 1, V 2, V 3 (Fall 1). Startpunkt 4: Blutextrakt, enthaltend V 1, V 2, Valamin, V 4 und V 5 (Fall 2). Startpunkt 5: V 4 = (1)-Äthinylcyclohexanol-(1)

Abb. 2. Startpunkt 1: Harnextrakt, enthaltend die Metaboliten V 1, V 2, Valamin sowie V 5 (Fall 2). Startpunkt 2: Leberextrakt, enthaltend V 1, Valamin, V 4 (Fall 2)

Untersuchung wurde auf propylenglykol-imprägniertem Papier mit einem Gemisch aus Ligroin und Dioxan (37 Gew.-%) als Fließmittel durchgeführt (PREUSS u. KOPP 1958, 1959a). Sie ergab

¹ Wir verdanken Herrn Prof. Dr. G. WEYRICH, Direktor des Instituts für gerichtliche Medizin der Universität Freiburg i. Br., die Überlassung des Untersuchungsmaterials (Sekt.-Prot. 11/59), wofür auch bei dieser Gelegenheit bestens gedankt sei.

im **Fall 1:** die Anwesenheit der Metaboliten V1 bis V3 (Abb. 1, Stpkt. 3). Bei Auftragung größerer Substanzmengen konnten daneben noch die Flecken von Valamin, von V5 und V6 eindeutig festgestellt werden. Mengenmäßig traten die Metaboliten V1 und V3 stark in den Vordergrund. Dann folgten Metabolit V2, Valamin, V6 und V5. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Befunden früherer Untersuchungen (PREUSS u. KOPP 1959a)), bei denen gleichfalls beobachtet wurde, daß nach einmaliger Einnahme von Valamin der Metabolit V1 mengenmäßig zunächst vorherrscht. Nach einiger Zeit tritt V1 mengenmäßig gegenüber V2 zurück.

Wie erwähnt, wurde im vorliegenden Falle der Metabolit V3 aufgefunden und wie bei anderer Gelegenheit entstand auch diesmal der Eindruck, daß es sich bei V3 nicht um eine einheitliche Substanz handeln könne. Dieser Eindruck wurde dadurch erweckt, daß der Fleck der Substanz V3 auf dem Papierchromatogramm mitunter langgezogen erschien und daß an den Enden des Fleckes deutlich Substanzzentren zu erkennen waren (Abb. 1, Stpkt. 3). Dieser nur gelegentlich zu beobachtende Auftrennungseffekt tritt anscheinend dann ein, wenn das Papier die gerade richtige „Propylenglykol-Feuchte“ besitzt. Wie später gezeigt wird, ist V3 tatsächlich aus zwei Komponenten zusammengesetzt.

Im **Fall 2:** die Anwesenheit von reichlich Valamin, von weniger V1, V2 und V5 (Abb. 2, Stpkt. 1). Bei Anwendung größerer Extraktmengen waren auch noch die Flecken der Metaboliten V3 und V4 feststellbar.

Auch hier stimmte das Ergebnis mit den bisherigen Vorstellungen zum Abbau des Valamin überein, wonach aus Valamin in erster Linie die Abbauprodukte V1 und V2 gebildet und renal ausgeschieden werden. Die Tatsache, daß in diesem Falle das Valamin in größeren Mengen ausgeschieden wurde als V2 und vor allem V1, beruht vermutlich auf dem Zusammenbruch des Leberstoffwechsels im Suicid.

Wie früher berichtet wurde (PREUSS u. KOPP 1959a), ist V4 identisch mit (1)-Äthinylcyclohexanol-(1), der leicht flüchtigen Alkoholkomponente des Valamin, die sich papierchromatographisch nur schwer nachweisen läßt. Da die Harnprobe längere Zeit gestanden hatte, ehe sie untersucht wurde, ist nicht mit Gewißheit zu entscheiden, ob das im vorliegenden Falle aufgefundene V4 dem Stoffwechsel des Valamin entstammt. Es ist auch möglich, daß es *in vitro* entstanden ist.

Die Untersuchung von Blut und Organen (Fall 2)

Die Isolierung des Valamin und seiner Metaboliten aus Blut, Leber und Hirn erfolgte nach zwei verschiedenen Methoden, nämlich mit Hilfe des Alkohol-Wasser(Stas)-Extraktionsverfahrens und eines dialytischen Verfahrens, das der eine von uns für die Isolierung von

Tabelle (Fall 2)

Ausgangsmaterial		Dialytisches Verfahren				Stas-Verfahren				Papierchromatographie der Stas-Rohextrakte, Gef.:							Abbildungen
Art	Ausgangsmenge (g)	Rohprodukt		Reinprodukt		Rohprodukt mg	Reinprodukt		V 1 ^a		V 2 ^a		Val. min.	V 3	V 4	V 5	
		mg	—	mg	Eigenschaften		mg	Eigenschaften	a	b	a	b					
Harn ¹	40	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	(+)	+	+	Abb. 1, Stp. 4
Blut	35	135,6	50,4	—	helles Öl	28,2	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	Abb. 2, Stp. 2
Leber	35	100,4	73,2	—	farbl. Kr. in Öl	37,5	16,8	farbl. Kr. in Öl	—	+	—	(+)	+	—	+	+	Abb. 1, Stp. 2
Hirn	35	74,3	50,6	—	farbl. Kr. in Öl	64,2	22,3	Spuren Krist.	—	+	+	+	+	—	+	+	Abb. 1, Stp. 1
Haut	30	—	—	—	—	11,0	—	gelb gefärbtes Öl	—	+	+	+	+	—	—	—	Abb. 1, Stp. 1

¹ Aufarbeitung s. Text. (+) = nur bei Anwendung großer Extraktmengen papierchromatographisch nachweisbar, ² bezüglich Aufgliederung von V 1 und V 2 in a und b s. Text.

Barbituraten aus Blut ausgearbeitet hatte (PREUSS). Die Aufarbeitung einer Hautprobe erfolgte lediglich nach dem klassischen Verfahren.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, liefert auch im vorliegenden Falle das dialytische Verfahren wesentlich höhere Ausbeuten an Roh- und Reinprodukt. Es kann allerdings nicht — wie bei der Bearbeitung der Barbiturate mit Hilfe verschiedener Kriterien geschehen — bewiesen werden, daß den höheren Gewichten tatsächlich höhere Ausbeuten an Wirkstoff und Stoffwechselprodukten entsprechen, da geeignete quantitative Bestimmungsmethoden nicht angewandt wurden. Es scheint aber aus vergleichenden papierchromatographischen Untersuchungen mit Lösungen der Rohextrakte gleicher Konzentration hervorzugehen, daß den höheren Ausbeuten im dialytischen Verfahren tatsächlich höhere Ausbeuten an Wirkstoff und Wirkstoffderivaten zugrunde liegen.

Die papierchromatographische Untersuchung der nach den verschiedenen Verfahren gewonnenen Rohextrakte erfolgte zunächst mit Hilfe von propylenglykol-imprägniertem Papier und Lignoïn-Dioxan-Gemisch als Fließmittel (PREUSS u. KOPF 1958, 1959a). Sie ergab für die nach dem Stas-Verfahren gewonnenen Rohextrakte folgendes (vgl. Tabelle):

a) Im Blut war neben Valamin reichlich V 1 und weniger V 2, V 4 und V 5 enthalten (Abb. 1, Stpkt. 4).

b) In der Leber konnten neben viel Valamin etwas weniger V 1 und sehr wenig V 4 (Abb. 2, Stpkt. 2) nachgewiesen werden. Bei Auftragung

größerer Substanzmengen auf das Papier konnte daneben auch noch V2 aufgefunden werden.

c) Im Hirn waren ungefähr gleich große Mengen Valamin und V1 neben weniger V4 (Abb. 1, Stpkt. 2) nachzuweisen. Aber auch in diesem Falle war bei Anwendung größerer Extraktmengen die Anwesenheit des Metaboliten V2 erkennbar.

d) In Haut wurde neben viel Valamin und etwas geringeren Mengen V1 sehr wenig V4 und — verglichen mit V4 — etwas größere Mengen V5 nachgewiesen (Abb. 1, Stpkt. 1). Wie bei Leber und Hirn wurde zusätzlich V2 nachweisbar, wenn eine größere Extraktmenge für die Untersuchung verwendet wurde.

Es ist bemerkenswert, daß der Metabolit V2 in Leber, Hirn und Haut offenbar in nur geringen Mengen auftritt.

Zur papierchromatographischen Methodik

Wie erwähnt, wurde bei der papierchromatographischen Untersuchung des Harns (Fall 1) eine deutlich erkennbare Auftrennung des Fleckens der Substanz V3 festgestellt. Diese konnte durch Variation der Papiervorbehandlung und der Zusammensetzung des Fließmittelsystems Ligroin/Dioxan nicht deutlicher gestaltet und damit eindeutig bewiesen werden. Es mußte daher nach einem anderen papierchromatographischen System gesucht werden und dieses wurde in der Kombination von wasserdampfgesättigtem Papier einerseits und wasserfeuchtem Äther-Pentan-Gemisch als Fließmittel andererseits gefunden.

Beim Mischungsverhältnis Äther: Pentan = 1:3 (v/v) wurde die Substanz V3, welche — wie mit Hilfe der Ligroin-Dioxan-Methodik festgestellt worden war — neben V1, V2 und Valamin Bestandteil eines Harnextraktes war, in die Komponenten V3a und V3b mit den R_f -Werten¹ 0,78 bzw. 0,67 aufgetrennt (Abb. 3). Valamin wanderte mit der Fließmittelfront und die Metaboliten V1 und V2 wurden nahe der Startlinie zusammengedrängt; ihre Auftrennung erfolgte nur noch andeutungsweise.

Bei der Anwendung des neuen Fließmittelsystems im Mischungsverhältnis Äther: Pentan = 3:1 (v/v) auf die papierchromatographische Untersuchung eines Harnextraktes, welcher neben Valamin die Metaboliten V1, V2 und V3 enthielt, ergab sich nun der überraschende Befund, daß auch die Metaboliten V1 und V2 jeweils in zwei Komponenten, nämlich V1a und V1b (R_f = 0,33 bzw. 0,46) bzw. V2a und V2b (R_f = 0,59 bzw. 0,67) aufgetrennt werden können (Abb. 4, Stpkt. 1 bzw. 4).

Mit Hilfe dieses Fließmittelsystems ist es auch möglich, V6 nunmehr völlig eindeutig von V2 (bzw. 2a und 2b) abzutrennen, was mit dem

¹ Die Angabe von Mittelwerten ist hier und in den folgenden Fällen nicht möglich, weil bisher nur wenige Chromatogramme vorliegen.

Ligroin-Dioxan-Gemisch auf mit Propylenglykol imprägniertem Papier nicht gelingt.

Wie sich ferner ergab, wanderten Valamin und die Metaboliten V3 bis V5 unter den obigen Bedingungen mit oder unmittelbar unter der Fließmittelfront. V3 wanderte am langsamsten und mitunter



Abb. 3

Abb. 3. Startpunkt 1: Harnextrakt, enthaltend V1 (bzw. 1a und 1b, s. sp.), V2 (bzw. 2a und 2b, s. sp.), V3a und V3b, sowie Valamin. Startpunkt 2: Valamin

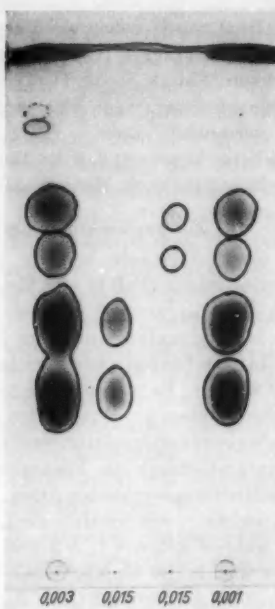


Abb. 4

Abb. 4. Startpunkt 1: Harnextrakt, enthaltend V1a, V1b, V2a, V2b, 2 unbekannte Substanzen, V3a, V3b, Valamin. Startpunkt 2: V1a und V1b. Startpunkt 3: V2a und V2b. Startpunkt 4: Wie Startpunkt 1

konnte seine Auftrennung in die Komponenten V3a und V3b auch unter diesen Bedingungen noch deutlich erkannt werden (Abb. 4, Stpkt. 1 bzw. 4).

Die Möglichkeit der Vortäuschung neuer Metaboliten auf Grund von Doppelfleckbildung bei der Auftrennung von V1 bis V3 mit Hilfe des Äther-Pentan-Gemisches wurde ausgeschlossen, indem ein Harnextrakt, der diese Metaboliten enthielt, nach der Ligroin-Dioxan-Methode präparativ papierchromatographisch in die Einzelkomponenten

aufgetrennt und die einzelnen Substanzen isoliert wurden. Anschließend wurde z.B. V1 mit Äther-Pentan-Gemisch (3:1, v/v) in V1a und V1b getrennt (vgl. Abb. 4, Stpkt. 2) und die Einzelkomponenten erneut isoliert. Diese konnten nunmehr nicht weiter aufgetrennt werden (Abb. 5, Stpkt. 1 und 2). Daraus folgte, daß eine Doppelfleckbildung (z.B. als Folge eines Entmischungsvorganges des Fließmittels) nicht eingetreten war.

In gleicher Weise wurde auch für die Metaboliten V2 und V3 Mehrfleckbildung ausgeschlossen. (Mit Metabolit V5 sind analoge Untersuchungen nicht durchführbar, weil — wie erwähnt — Wanderung in der Fließmittelfront erfolgt. Man darf daraus folgern, daß Metabolit V5 stark lipophilen Charakter besitzt.)

Mit der Einführung des Äther-Pentan-Fließmittelsystems ist eine weitere Spezifizierung und damit Sicherung des papierchromatographischen Nachweises einer Valamin-Einverleibung erreicht. Sie besteht im Vergleich der Fleckenmuster, die bei Anwendung der verschiedenen Fließmittelsysteme erhalten werden (z.B. Abb. 1, Stpkt. 3 oder 4, bzw. Abb. 4, Stpkt. 1 bzw. 4).

In diesem Zusammenhang ist indessen auf eine Beobachtung hinzuweisen, welche bei der Untersuchung der Organe (Fall 2) gemacht wurde. Das für V1 und V2 typische Fleckenmuster nach Abb. 4, Stpkt. 1 bzw. 4, war mitunter unvollständig, weil Metabolit V2a mengenmäßig stark zurücktrat oder sogar fehlte. Im Gegensatz hierzu wurde bei V1a und V1b bisher nur gleichzeitiges Auftreten beobachtet.

Wie an anderer Stelle (PREUSS u. KOPF 1959b) dargestellt wurde, handelt es sich bei Metabolit V1 um ein hydroxyliertes Valamin. Die freie Hydroxylgruppe befindet sich wahrscheinlich in Stellung 4 zur Äthynyl- bzw. Estergruppe des Valamin. Wie ausgeführt wurde, verhält sich das Substanzgemisch V1 bei Anwendung des Fließmittels Ligroin-Dioxan auf propylen glykol-imprägniertem Papier wie eine einheitliche Verbindung. Dieses Verhalten läßt den Schluß zu, daß die Strukturen

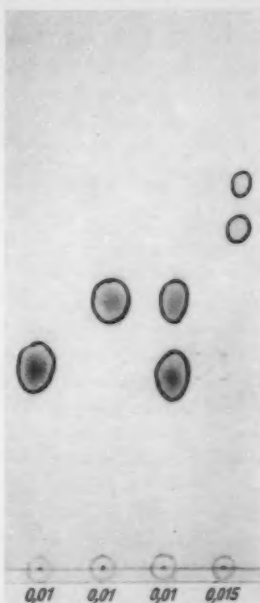


Abb. 5. Startpunkt 1: Metabolit V1a. Startpunkt 2: Metabolit V1b. Startpunkt 3: Gemisch V1, aufgetrennt in V1a und V1b. Startpunkt 4: Gemisch V2, aufgetrennt in V2a und V2b

der Metaboliten V1a und V1b (und entsprechend diejenigen von V2a und V2b bzw. V3a und V3b) einander sehr ähnlich sind. Wahrscheinlich unterscheiden sich die Komponenten V1a und V1b lediglich in der sterischen Anordnung der Liganden am Cyclohexanring.

Zusammenfassung

Es wird über die Isolierung und den papierchromatographischen Nachweis von Valamin und seiner Stoffwechselprodukte aus Organen und Organflüssigkeiten berichtet.

Wie an anderer Stelle (PREUSS u. KOPP 1959a) gezeigt wurde, treten nach Einnahme von Valamin sechs verschiedene Stoffwechselprodukte, nämlich die Metaboliten V1 bis V6 (V1 auch als Glucuronid) im Harn auf. Es war vorgeschlagen worden, den Beweis für die Einverleibung von Valamin in erster Linie durch den Nachweis der renal ausgeschiedenen Metaboliten V1 und V2 zu führen. Wie nunmehr gezeigt werden konnte, lassen sich die Metaboliten V1 bis V3 unter geeigneten Bedingungen jeweils in zwei Komponenten (V1a und 1b; V2a und 2b; V3a und 3b) auftrennen, womit die Zahl der im Harn nachweisbaren Valamin-Metaboliten auf neun (ohne Glucuronide) angestiegen ist. Zunächst ist es allerdings nicht bewiesen, ob alle diese Substanzen echte Stoffwechselprodukte darstellen. Es ist vielmehr einzuräumen, daß sie teilweise bei der Aufarbeitung des Untersuchungsmaterials entstanden sind. Sehr wahrscheinlich ist dies jedoch nach den bisherigen Beobachtungen nicht. Die Tatsache jedoch, daß diejenigen Metaboliten, welche im Harn mengenmäßig vorzuherrschen pflegen (nämlich V1 und V2), papierchromatographisch in jeweils zwei Komponenten aufgespalten werden können, gestattet nunmehr den sicheren Nachweis der Einverleibung von Valamin (Abb. 4).

Bei der Untersuchung der Harne von Personen, die Valamin mißbräuchlich eingenommen hatten, ergab sich, daß neben V1 (bzw. 1a und 1b) und V2 (bzw. 2a und 2b) auch größere Mengen nicht abgebautes Valamin im Harn nachweisbar sind.

Bei der Untersuchung von Blut und Organen (Leber, Hirn, Haut) einer weiblichen Person (Suicid) ergab sich überraschenderweise das Fehlen oder doch der mengenmäßige Rückgang des Metaboliten V2, insonderheit der Komponente V2a dieses Substanzgemisches.

Ähnliche Verhältnisse hatten sich bezüglich des renal ausgeschiedenen Stoffgemisches V2 ergeben: Aus Fleckengröße und Intensität der Anfärbung konnte gefolgert werden, daß auch in diesem Falle V2a mengenmäßig gegenüber V2b zurücktritt.

Es ergab sich ferner, daß in Blut, Leber, Hirn und Haut neben größeren Mengen V1 (bzw. V1a und V1b) auch größere Mengen unverändertes Valamin auffindbar sind.

Experimenteller Teil

Harnaufbereitung: Siehe früher (PREUSS u. KOPF 1959a).

Aufbereitung von Blut und Organen

a) *Stas-Methode.* 35 g Blut oder im Starmix zerkleinertes Organ wurden mit 70 g absolutem Alkohol unter Rückfluß $\frac{1}{4}$ Std lang gekocht und anschließend zur möglichst farblosen, wäßrigen Endlösung aufgearbeitet. Diese wurde bei pH 2—3 mit Äther erschöpfend perforiert, das ätherische Perforat nach Trocknung über Na_2SO_4 abgedampft: Rohprodukt. (Gewichtskonstanz: Vakuumexsiccator, P_2O_5). Die Aufarbeitung von insgesamt 30 g mit der Schere zerkleinerter Haut erfolgte analog.

b) *Dialytisches Verfahren.* 35 g Blut oder im Starmix zerkleinertes Organ wurden mit 15 ml Wasser und soviel Weinsäure versetzt, daß saure Reaktion herrschte. Anschließend wurde gegen 12%ige Natriumchloridlösung dialysiert (PREUSS). Man sammelte jeweils 1 Liter Dialysat und zwar bei Blut innerhalb 24 Std, bei Leber und Hirn innerhalb 48 Std.

Die klaren Dialysate wurden bei pH 2—3 mit Äther perforiert und wie unter a) beschrieben zum Rohprodukt aufbereitet.

Reinigung der Rohprodukte

a) *Harn.* In Abänderung der früher gegebenen Vorschrift (PREUSS u. KOPF 1959a) wurden a) ml der ätherischen Lösung des Rohextraktes mit a/10 ml einer 20%igen Blei(II)acetat-Lösung geschüttelt, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und über eine Kohlesäule (0,5 g Medizinalkohle „Merck“ im Rohr von 0,8 cm \varnothing) filtriert. Die Kohle wurde dreimal mit je 20 ml Äther nachgewaschen. Die vereinten ätherischen Lösungen wurden abgedampft: Reinprodukt. (Gewichtskonstanz: Vakuumexsiccator, P_2O_5 .)

b) *Blut, Organe.* Die ätherische Lösung des Rohextraktes wurde — ohne vorherige Behandlung mit Blei(II)-acetat-Lösung in Äther gelöst und über Kohlesäule (s. oben) filtriert. Auswaschen derselben wie bei a).

Papierchromatographie

Methodik I. Papier: Schleicher und Schüll, 2043b, mit einer 30%igen Lösung von 1,2-Propylenglykol in Methanol (ger.) behandelt. Zur Vermeidung von Streifenbildung, die nach ungeeigneter Trocknung des Papiers auftreten kann, wird empfohlen, das Papier nach dem Eintauchen in die methanolische Propylenglykol-Lösung mit der Startlinie nach oben aufzuhängen und an der Luft abzutrocknen. Das Papier muß in der richtigen Art „propylenglykol-feucht“ sein. Das Eintreten dieses Zustandes ist stark abhängig von Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit und erkenntlich am „richtigen Griff“ des Papiers. Er läßt sich auch durch etwa 5 minütiges Abtropfen der überschüssigen Propylenglykol-Lösung und anschließende $1\frac{1}{2}$ stündige vorsichtige Trocknung des Papiers bei 65° C erreichen. Startlinie 4 cm vom Papierrand entfernt.

Fließmittel. Ligroin „Riedel de Haen“, Kp 90—100° C; nochmals fraktioniert und mit 37 Gew.-% Dioxan „Merck“ versetzt.

Methodik II. Papier: Schleicher und Schüll, 2043b, wurde nach Auftragen der Substanz über Nacht im Dampf von mit Äther-Pentan-Gemisch gesättigtem Wasser equilibriert. Papier in Schälchen, das Schälchen auf dem Boden des Tanks.

Fließmittel: Äther-Pentan-Gemisch, wassergesättigt. Beachte: Vor Beginn der Entwicklung des Chromatogrammes, also der Zugabe des Fließmittels ins Schälchen beschickt man den Tankboden zusätzlich mit einigen ml Fließmittel. Man vermeidet

auf diese Weise Abdunstungseffekte auf dem Papier und Ausbildung einer unregelmäßigen Lösungsmittelfront. Aus dem gleichen Grund wird die Papierbreite auf 10–12 cm beschränkt.

Sichtbarmachung: Hg(I)-nitrat-Lösung (1 %ig).

Dem Verband der chemischen Industrie, Fonds der chemischen Industrie danken wir verbindlichst für die zur Verfügung gestellten Mittel.

Literatur

- BARNES, J. H., P. A. MCCREA, P. G. MARSHALL, MARY M. SHEAHAN and PAMELA A. WALSH: Chemistry and Pharmacology of Esters of Methylpentynol and related compounds. *J. Pharm. (Lond.)* **10**, 315 (1958).
- FISCHER, K., u. W. SPECHT: Zum Nachweis von „Valamin“ (1-Äthinylcyclohexyl-carbamate). *Arch. Toxikol.* **17**, 48 (1958).
- KÖLWEL, E., u. G. SCHRAG: Das klinische Bild der Valaminvergiftungen. *Münch. med. Wschr.* **97**, 1486 (1955).
- LANGECKER, H., H. J. SCHÜMANN u. K. JUNKMANN: Chemische und pharmakologische Eigenschaften des Äthinylcyclohexylcarbaminsäureesters. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **219**, 130 (1953).
- McMAHON, R. E.: The in vivo hydroxylation of 1-Ethinylcyclohexyl Carbamate. *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 411 (1958).
- MOHR-SCHULZ, W.: Versuche zur papierchromatographischen Differenzierung von Schlafmittelgiften im Urin. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **280** (61), 508 (1956).
- PREUSS, FR. R.: Zur Isolierung der Barbiturate aus Blut auf dialytischem Wege. *Arch. Toxikol.* **16**, 190 (1956).
- PREUSS, FR. R., u. R. KOPF: Zur Analytik des 1-Äthinylcyclohexyl-carbamats (Valamin[®]) und des 1-Äthinyl-cyclohexyl-allophanats (Dolcental[®]). *Arzneimittel-Forsch.* **8**, 412 (1958).
- PREUSS, FR. R., u. R. KOPF:(a) Zur Analytik der renalen Ausscheidungsprodukte des 1-Äthinyl-cyclohexyl-carbamats (Valamin[®]) und des 1-Äthinyl-cyclohexyl-allophanats (Dolcental[®]). *Arzneimittel-Forsch.* **9**, 255 (1959).
- PREUSS, FR. R., u. R. KOPF:(b) Zum Stoffwechsel des 1-Äthinyl-cyclohexyl-carbamats (Valamin[®]) und des 1-Äthinyl-cyclohexyl-allophanats (Dolcental[®]) und zur Struktur der Metaboliten Valamin I und Dolcental I. *Arzneimittel-Forsch.* **9**, 785 (1959).
- SCHEIBL, F.: Beitrag zum Nachweis von Valamin, Persedon und Doriden bei forensischen Untersuchungen. *Arch. Toxikol.* **17**, 357 (1959).
- SWANSON, E. E., R. C. ANDERSON and W. R. GIBSON: The Pharmacology and Toxicology of „Valmid“ (Ethinamate, Lilly). *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.* **45**, 40 (1956).

Prof. Dr. FR. R. PREUSS, Pharmazeutisches Institut der Universität,
Freiburg i. Br., Hermann-Herder-Str. 9

Aus dem Medizinisch-chemischen Institut der Universität Innsbruck
(Vorstand: Prof. Dr. R. SRÖHR)

Zum Nachweis der Wirkkomponenten von Saridon

Von

F. SCHEIBL und H. WACHTER

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 25. Februar 1960)

Die Identifizierung pharmazeutischer Präparate bzw. ihrer Wirkkomponenten in biologischem Material bedarf heute auf Grund der Vielzahl der im Handel befindlichen Präparate einer besonderen Arbeits Erfahrung. Schon der Nachweis der aus einer Wirkkomponente bestehenden Präparate kann dadurch erschwert sein, daß dieselbe in den einschlägigen Schmelzpunkt-Tabellen bisweilen nicht aufscheint oder daß sie im Organismus sekundär im Stoffwechsel verändert wird. Bei Mischpräparaten nimmt diese Schwierigkeit mit der Zahl der Wirkkomponenten außerordentlich zu. Eine weitere Erschwerung ist häufig dadurch gegeben, daß infolge spezieller Arbeitsbedingungen die Wirkkomponenten in verschiedenen Modifikationen auftreten können, die in der Literatur nur unvollständig oder überhaupt nicht beschrieben sind.

Zwei Suizidversuche mit dem Mischpräparat *Saridon*, die an der hiesigen Universitätsklinik zur Einlieferung gelangt waren, haben uns veranlaßt, das Problem der Isolierung und Identifizierung der 4 Wirkkomponenten des *Saridons* unter Zugrundelegung der Aufarbeitung nach STAS-OTTO sowie unter möglichst weitgehender Verwendung der Thermomikromethoden nach KOFLEB im Modellversuch zu studieren, da aus den zur chemischen Untersuchung übergebenen Harnproben (etwa 10 cm³) lediglich *Phenacetin* isoliert werden konnte. Ferner sind unseres Wissens in der Literatur bisher keine Suizidversuche mit *Saridon* beschrieben worden.

Auszug aus den Krankengeschichten¹

Fall K. W.: Suizidversuch eines 35jährigen Mannes, der am 21. 2. 58 gegen 20³⁰ Uhr in eben ansprechbarem Zustand in die Medizinische Klinik wegen Verdachts einer Schlafmittelvergiftung eingeliefert worden war. Es stellte sich heraus, daß der Patient 10 Tabletten *Saridon* gegen Abend zu sich genommen hatte. Die Atmung war spontan, die Reflexe voll erhalten. Temperatur 36,2°, Puls 82, gut gefüllt, RR 140/100.

Nach ausgiebiger Magenspülung, bei der klarer Mageninhalt gefördert wurde, trank der Patient selbst ein Glas Wasser mit 15 g Karlsbadersalz und nahm anschließend bereitwillig Tierkohle. Auf Campherdepot und 5 cm³ *Cardiazol* wurde der Patient nahezu völlig klar und schlief anschließend die ganze Nacht. Der Patient blieb afebril, die BKS betrug 4/9, die Thoraxaufnahme und das EKG ergaben normale Befunde. Im BB befanden sich 10600 weiße Blutkörperchen. Differentialzählung: 18,5% Lymphocyten, 12,5% Monocyten, 4% stabkernige

¹ Herrn Prof. Dr. HITTMAYER, dem Vorstand der Medizinischen Klinik, sind wir für die Überlassung der Krankengeschichten zu besonderem Dank verpflichtet.

Neutrophile, 63% Segmentierte, 0,5% Übersegmentierte, 0,5% Metamyelocyten und 0,5% Drüsenfieberzellen. Harn: Spuren von Albumin, opaleszierend, sonst chemisch o. B.; Sediment unauffällig. Nach weiterer Beobachtungsdauer von 3 Tagen wurde der Patient in häusliche Pflege entlassen.

Fall E. W.: Suizidversuch eines 20jährigen Mädchens in reaktiver depressiver Verstimmlung, vermutlich ohne ernstliche Absicht, durch Einnahme von 20 Tabletten *Saridon*. Die Patientin wurde am 24. 4. 58 in die Medizinische Klinik eingeliefert und von dort nach Magenspülung und üblicher Kreislaufbehandlung am 25. 4. 58 an die Nervenklinik überstellt. Ohne weitere Behandlung erfolgte am 30. 4. 58 ihre Entlassung.

Saridon ist ein aus 4 Wirkkomponenten bestehendes Analgeticum und Antipyreticum. Seine ursprüngliche Komponenten waren Allyl-isopropyl-acetylcarbamid (*Sedormid*), 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon (*Isopropylantipyryn*), Acetyl-p-phenetidin (*Phenacetin*) und 1,3,7-Trimethyl-2,6-dioxy-purin (*Coffein*) (vgl. GORDONOFF). Heute ist dieses Mischpräparat in Österreich laut Austria Codex in nachstehender Zusammensetzung im Handel: 150 mg *Isopropylantipyryn*, 250 mg *Phenacetin*, 50 mg 3,3-Diäthyl-2,4-dioxo-tetrahydropyridin (*Persedon*) und 50 mg *Coffein*¹.

Von diesen Wirkkomponenten findet man nur *Phenacetin* und *Coffein* nach größeren Gaben in unveränderter Form im Harn. *Phenacetin* wird ansonsten im Organismus zu p-Phenetidin und p-Aminophenol aufgespalten, die unverändert oder als Schwefelsäureester bzw. als Glukuronsäureäther im Harn zur Ausscheidung gelangen. Von *Coffein* werden etwa 10% im Stoffwechsel entmethyliert und treten im Harn als Mono- und Dimethylxanthine auf. Alles übrige *Coffein* wird wahrscheinlich in die normalen Stoffwechsel-Endprodukte übergeführt (AUTENRIETH und BAUER).

Die Ausscheidung des *Persedons* erfolgt nur zu einem sehr geringen Teil in unveränderter Form (KRONE; BERNHARD, BRUBACHER u. LUTZ; POLATIN, HIRSCHBERG, RUBIN u. PIRK; PRIBILLA u. ZILLINGER; WILBRANDT u. JAEGER; PRIBILLA I; PRIBILLA II), wobei die Frage noch offen bleibt, in welcher Form das übrige *Persedon* im Organismus abgebaut wird. Ein nicht geringer Teil wird mit der Galle ausgeschieden (PRIBILLA III).

Über *Isopropylantipyryn* sind in der Literatur nur Arbeiten über die pharmakologische Wirkung erschienen, während Angaben über das Verhalten bzw. die Ausscheidung im Tierkörper nicht gefunden werden konnten (ORESTANO I; ORESTANO II; FROMHERZ; ORESTANO III; BRODIE u. AXELROD).

Zum Studium der Isolierungs- bzw. Identifizierungsmöglichkeit aller Komponenten wurden im Modellversuch *Saridon*-Tabletten allein, andererseits Mageninhalt mit zugesetztem *Saridon* (3 Tabletten) und schließlich Mageninhalt mit *Saridon* (3 Tabletten) nach 6monatigem Stehen unter Fäulnisbedingungen nach dem üblichen Verfahren von STAS-OTTO aufgearbeitet, wobei wir die Ätherextraktionen in der Regel

¹ Es muß darauf hingewiesen werden, daß unter dem Warenzeichennamen *Saridon* in verschiedenen europäischen Ländern verschiedene Mischpräparate von der Firma Hoffmann-La Roche in den Handel gebracht werden. So ist das zur Zeit in Deutschland im Handel befindliche *Saridon* abweichend von der obigen Angabe folgendermaßen zusammengesetzt: 150 mg Isopropylphenazon, 250 mg Phenacetin und 30 mg Coffein.

jeweils 3mal im Schütteltrichter vornahmen. Alle Ätherextrakte wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, nach Filtration weitgehend eingengt und der restliche Äther durch Auftropfen in kleinen Kristallierschalen auf dem Wasserbad zum Verdampfen gebracht. Erwartungsgemäß erhielten wir aus dem weinsauren Ätherextrakt einen beträchtlichen kristallinen Rückstand (*Persedon*, *Phenacetin*, geringer Anteil an *Isopropylantipyryn* und *Coffein*), sowie einen wesentlich geringeren Rückstand aus dem natronalkalischen Ätherextrakt (*Coffein* und *Isopropylantipyryn*).

Bei stark verunreinigten Rückständen der Ätherextrakte (Versuche mit Mageninhalt und Tabletten) ist eine Reinigung mittels einer Adsorptionssäule erforderlich. Hierfür verwendet man zweckmäßig ein etwa 5 cm langes Glasrohr mit innerem Durchmesser von 0,5 cm, das im unteren Teil verengt ist. Die Füllung besteht aus 0,3 g Aktivkohle, darüber 0,3 g Al_2O_3 . Das Glasrohr wird mittels eines Gummistopfens in einer kleinen Saugprouvette befestigt. Die Reinigung der Ätherextrakte erfolgt durch langsames Durchsaugen derselben, wobei sich die Saugprouvette in einem Wasserbad von 40–50° befindet. Anschließendes Eluieren mit Äther ist zur Vermeidung von Substanzverlusten nötig.

Es wurde nun versucht, einen Teil des aus weinsaurer Lösung erhaltenen Rückstandes auf der Kofler-Heizbank zu sublimieren. Eine Sublimation konnte nicht beobachtet werden, jedoch bildete sich bei etwa 120° auf dem Deckglas ein tröpfchenförmiges Kondensat, das durch Auflegen auf die Heizbank bei etwa 30° zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die Schmelzpunktbestimmung ergab generell einen Schmelzbeginn von 63°, bedingt durch die Anwesenheit der Komponenten *Persedon*, *Phenacetin*, *Isopropylantipyryn* und *Coffein*. Eine Isolierung von *Persedon* (Schmelzpunkt: 92°) war somit durch fraktionierte Sublimation aus diesem Gemisch nicht möglich, da *Persedon* — wie im Kontaktpreparat festgestellt und durch Aufnahme eines Schmelzdiagrammes (Abb. 1) mit Hilfe der Mikro-Thermoanalyse bewiesen werden konnte — mit *Isopropylantipyryn* eine Molekülverbindung in der molaren Relation 1:1 bildet.

Zur Festlegung des Schmelzdiagrammes der Molekülverbindung wurden verschiedene Gemische aus *Persedon* und *Isopropylantipyryn* hergestellt und die Liquiduspunkte am Thermomikroskop nach KOFLEB bestimmt, wobei die Beobachtung der Flächenpräparate in polarisiertem Licht zwischen gekreuzten Nicols erfolgte. Die sich daraus ergebenden 2 Eutektika fanden wir bei 26% *Isopropylantipyryn* und 74° (E_1) bzw. bei 76% *Isopropylantipyryn* und 82° (E_2); das Maximum der Molekülverbindung lag im Versuch bei 58% *Isopropylantipyryn* und 91,4° (theoretischer Wert für eine molare Relation 1:1:57,94% *Isopropylantipyryn*).

In der Tabelle zu Abb. 1 sind die durchgeführten Schnitte mit den gefundenen Temperaturen der Liquiduspunkte bzw. der Eutektika nach steigenden Gewichtsprozenten von *Isopropylantipyryn* zusammengefaßt¹.

¹ Eine nach Abschluß der Untersuchung geführte Korrespondenz mit der Firma Hoffmann-La Roche setzte uns davon in Kenntnis, daß die Herstellung dieser

Wir konnten ferner feststellen, daß außer der bekannten Modifikation des *Persedons* mit Schmelzpunkt 92° noch weitere instabile Modifikationen existieren; im Sublimationspräparat wurde eine Modifikation II mit Schmelzpunkt 86° und eine Modifikation III mit Schmelzpunkt 81° beobachtet, im Kontaktpräparat jedoch nur die Modifikation II mit Schmelzpunkt 86° (s. Abb. 1).

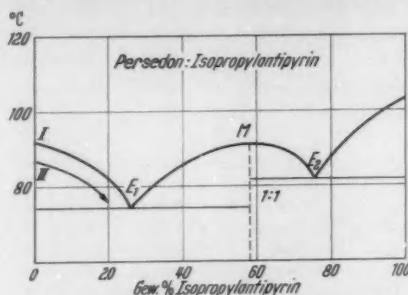


Abb. 1: Schmelzpunktdiagramm von Persedon und Isopropylantipyryn

Tabelle zu Abb. 1. Meßergebnisse für das System Persedon-Isopropylantipyryn

Isopropylantipyryn Gewicht %	Eutektische Temperatur Grad	Liquiduspunkt Grad	Instabile Modifikation Grad
0	—	92	86
10	74	88	83,5
20	74	82	76
24	74	78	—
27	74	75,5	—
30	74	78,5	—
40	74	85,5	—
50	74	90	—
55	74	91	—
57	74	91,2	—
58	—	91,4	—
59	82	91	—
60	82	91	—
70	82	89	—
75	82	84	—
78	82	84,5	—
80	82	86,5	—
90	82	97,5	—
100	—	103,5	—

KUBLI). Zur Kontrolle wurde ein aus Alkohol und verdünnter NaOH bestehender Leerwert mitbestimmt; die ebenfalls auftretende blaue Fluoreszenz ist jedoch von der charakteristisch lebhaft leuchtenden blauen Fluoreszenz des *Persedons* deutlich verschieden.

Zum Nachweis des *Isopropylantipyryns* wurde eine möglichst konzentrierte wäßrige Lösung bereitet, durch Zugabe einiger Tropfen einer Molekülverbindung bereits in der Patentschrift D. R. P. 639712 Kl. 12p vom 2. 2. 36, ausg. 11. 12. 36 beschrieben worden ist.

Da auf Grund des Vorliegens einer Molekülverbindung zwischen *Persedon* und *Isopropylantipyryn* eine Trennung durch fraktionierte Sublimation nicht möglich war, verwendeten wir zum Nachweis von *Persedon* dessen lebhaft leuchtende blaue Fluoreszenz im UV-Licht im alkalischen Medium, die durch Alkohol verstärkt und durch Säuren ausgelöscht wird. Zu diesem Zweck wird ein kleiner Teil des weinsauren Extrakt-rückstandes in Alkohol gelöst und mit einem Tropfen verdünnter NaOH versetzt. Die Mindestkonzentration an Alkali beträgt dabei 0,005—0,01 n NaOH (PRI-BILLA I; KUBLI u. SCHMIDT; RITTER u. Mitarb.; PRI-BILLA II; WILBRANDT u. JAEGER; WILBRANDT u.

wäßrigen gesättigten Pikrinsäurelösung das Pikrat gefällt und dasselbe abgesaugt und getrocknet. Die Schmelzpunktbestimmung ergab ein Schmelzintervall von 131—139° mit Gleichgewicht bei 139°.

Der Nachweis von *Phenacetin* erfolgte durch Abscheidung als Chlorhydrat und Schmelzpunktbestimmung der basischen Komponente, die sich auf Grund der leichten Zersetzlichkeit des Chlorhydrates sehr rasch rückbildet. Wir lösten den restlichen weinsäuren Extraktückstand in absolutem Äther und brachten durch Einleiten von sorgfältig mit konzentrierter H_2SO_4 getrocknetem HCl-Gas das *Phenacetin-Chlorhydrat* in Form eines gelatinösen Niederschlages zur Abscheidung. Nach etwa 3 min wurde das Einleiten unterbrochen, der Niederschlag mit einem Glasstab zerkleinert und weitere 5 min HCl eingeleitet. Während des Einleitens ging ein Teil des Niederschlages wieder in Lösung. Nach etwa 8 min beendeten wir das Einleiten, ließen den Niederschlag absitzen und dekantierten den überstehenden Äther. Der Rückstand wurde 3mal mit geringen Mengen von absolutem Äther unter gutem Durchschütteln und Zerstoßen der Fällung ausgewaschen. Die verbliebene Menge krystallinen Rückstandes zeigte nach Reinigung mittels Sublimation, bei der HCl abdissoziiert, einen Schmelzpunkt von 135°; die Mischschmelzpunktbestimmung mit reinem *Phenacetin* ergab keine Depression.

Zum Nachweis der *Coffein*-Komponente aus dem natronalkalischen Ätherextrakt und zur Abtrennung des *Isopropylantipyridins* wurde der Rückstand in einer kleinen Spitztube 2mal mit absolutem Alkohol gewaschen, zentrifugiert und nach vorangegangener Sublimation (Sublimationstemperatur etwa 150°) ein Schmelzpunkt bei 236° gefunden. Die Mischschmelzpunktbestimmung mit reinem *Coffein* zeigte keine Depression.

Abschließend wurde der mit *Saridon* versetzte Mageninhalt, der 6 Monate unter Fäulnisbedingungen gestanden hatte, in analoger Weise aufgearbeitet, wobei alle 4 Wirkkomponenten ebenfalls isoliert und identifiziert werden konnten.

Zusammenfassung

Es wird eine Methode zur Isolierung und Identifizierung der 4 Wirkkomponenten des Mischpräparates *Saridon* aus biologischem Material beschrieben und auf die Möglichkeit des Nachweises von *Saridon* in biologischem Material nach 6monatigem Fäulnisprozeß hingewiesen.

Bei Vorliegen einer Vergiftung mit *Saridon* kann mit dem Auftreten eines Rückstandes im sauren und natronalkalischen Ätherextrakt gerechnet werden. Der Schmelzbeginn des gereinigten weinsäuren Ätherextraktes bei 63° gibt gewisse Hinweise. Für den raschen Nachweis der *Persedon*-Komponente in ihm empfiehlt sich die im alkalischen Medium auftretende lebhaft leuchtende blaue Fluoreszenz im UV-Licht.

Es wird darauf hingewiesen, daß *Persedon* und *Isopropylantipyridin* durch fraktionierte Sublimation nicht getrennt werden können, da sie

eine Molekülverbindung geben. Das Zustandsdiagramm von beiden Komponenten wurde aufgenommen. Von der Wirkkomponente *Persedon* sind zusätzlich neben der bisher in der Literatur beschriebenen Form mit dem Schmelzpunkt 92° noch 2 weitere instabile Modifikationen beobachtet worden, deren Schmelzpunkte bei 86° und 81° liegen.

Literatur

- AUTENRIETH, W., u. K. H. BAUER: Die Auffindung der Gifte und stark wirkender Arzneistoffe, 6. Aufl., Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1943.
- BERNHARD, K., G. BRUBACHER u. A. LUTZ: Synthese einiger ¹⁴C-signierter Dioxo-diäthyl-hydropyridine und Untersuchungen über deren Verteilung, Verweilzeit und Ausscheidung bei der Ratte. *Helv. chim. Acta* **37**, 1839 (1954).
- BRODIE, B. B., and J. AXELROD: The fate of antipyrine in man. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **98**, 97 (1950).
- FROMHERZ, K.: The action of isopropylantipyrine in animal experiments. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **61**, 205 (1937).
- GORDONOFF, T.: Neuere Arzneimittel des Jahres 1933. *Med. Welt* **8**, 113 (1934). *Zit. nach Chem. Zbl.* **1934 I**, 3084.
- KOFLER, L., A. KOFLER u. M. BRANDSTÄTTER: Thermo-Mikromethoden. Innsbruck: Wagner 1954.
- KRONE, K. H.: Über den Schlaf und das Präparat 3114. Diss. Berlin 1941. *Zit. nach O. PRIBILLA (III)*, *Arch. Toxikol.* **18**, 1 (1959).
- KUBLI, U., u. E. SCHMIDT: 24. Fluoreszenzerscheinungen bei hydroxylierten, partiell hydrierten Pyridinderivaten. *Helv. chim. Acta* **28**, 213 (1944).
- ORESTANO, G.: (I) Su un nuovo antipiretico: L'isopropilantipirina. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **10**, 470 (1935). *Zit. nach Ber. ges. Physiol.* **89**, 436 (1936).
- ORESTANO, G.: (II) Azione farmacologica comparata dell' isopropilantipirina, dell' antipirina e del piramidone. *Arch. ital. Sci. Farm.* **4**, Nr 6, 419 (1935). *Zit. nach Ber. ges. Physiol.* **93**, 198 (1936).
- ORESTANO, G.: (III) Struttura chimica e azione farmacologica di alcuni nuovi derivati prazolonici. *Boll. Sci. med.-chir. Catania* **7**, 279 (1939). *Zit. nach Ber. ges. Physiol.* **116**, 672 (1940).
- POLATIN, PH., E. HIRSCHBERG, S. H. RUBIN and L. A. PIRK: Urinary excretion of 3,3-diethyl-2,4-Dioxotetrahydropyridine in man. *Amer. J. med. Sci.* **214**, 662 (1947). *Zit. nach O. PRIBILLA (III)*, *Arch. Toxikol.* **18**, 1 (1959).
- PRIBILLA, O.: (I) Die spektrophotometrische Bestimmung des 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydropyridins. *Arzneimittel-Forsch.* **6**, 138 (1956).
- PRIBILLA, O.: (II) Zur Toxikologie des Persedons. *Arch. Toxikol.* **16**, 34 (1956).
- PRIBILLA, O.: (III) Studien zur Toxikologie der Schlafmittel aus der Tetrahydropyridin- und Piperidin-Reihe. *Arch. Toxikol.* **18**, 1 (1959).
- PRIBILLA, O., u. G. ZILLINGER: Die Ausscheidung des 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydropyridin beim Menschen. *Arzneimittel-Forsch.* **6**, 681 (1956).
- RITTER, E. F., W. JAHNS and S. H. RUBIN: Fluorimetric determination of ketotetrahydropyridines. An improved method for urine. *J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed.* **38**, 319 (1949).
- WILBRANDT, R., u. A. JAEGER: Untersuchungen über die Harnausscheidung und die klinische Verträglichkeit des Persedons. *Helv. med. Acta* **15**, 203 (1948).
- WILBRANDT, W., u. U. KUBLI: Bemerkung zur Analysenvorschrift für den Persedon-nachweis „Untersuchungen über die Harnausscheidung für die klinische Verträglichkeit des Persedons“. *Helv. med. Acta* **17**, 656 (1950).

Dr. F. SCHEIBL und Dr. H. WACHTER, Innsbruck (Österreich), Müllerstr. 44, Med.-chem. Institut.

Hinweise für Autoren

Die in deutscher, englischer, französischer oder italienischer Sprache abgefaßten Manuskripte werden in Maschinschrift auf einseitig beschriebenen Blättern satzfertig erbeten. Der Text ist so kurz wie möglich zu fassen. Am Ende der Arbeit soll eine kurze Zusammenfassung gegeben werden.

Im Text ist bei der Bezugnahme auf eine andere Arbeit jeweils der betreffende Autorenname zu nennen. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren; nur wenn verschiedene Arbeiten desselben Autors zitiert werden, ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Die gleichen Zahlen stehen dann im Literaturverzeichnis, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit.

Literaturangaben sollen bei Zeitschriftenbeiträgen Autorennamen, Titel der Arbeit, Namen der Zeitschrift, Band-, Seiten- und Jahreszahl entsprechend folgendem Beispiel umfassen: HEUBNER, W., u. W. HEETZSCH: Über Bromderivate des Pentaerythrits. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 220, 251—254 (1953); Literaturangaben von Büchern sollen den Autorennamen, vollständigen Titel des Buches, gegebenenfalls Auflagenbezeichnung, Seitenzahl, Erscheinungsort, Verlag und Jahreszahl enthalten (z. B. EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Aufl., S. 16. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1951). Die Zeitschriftenabkürzungen sind den „World Medical Periodicals“ zu entnehmen. Bei früheren Arbeiten aus unserer Zeitschrift wird gebeten, wie folgt zu zitieren: Bis Bd. 13, Heft 10 (1944): „Fühner-Wielands Slg. Vergift.fälle“; bei Arbeiten aus Bd. 14, Heft 1—8 (1952—1954): „Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol.“; ab Bd. 15, Heft 1 (1954): nur „Arch. Toxikol.“. Bei den zitierten Arbeiten vor 1944 ist vor die Angabe der Band-, Seiten- und Jahreszahl noch die Abteilung (A, B oder C) und die Beitragsnummer zu setzen.

Autorennamen und besonders hervorzuhebende Worte, die im *Kursiv*druck gebracht werden, sind im Manuskript zu unterstreichen. Methodik, Protokolle und weniger wichtige Teile des Textes werden in Kleindruck (*Petit*) gesetzt.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten eine Fahrenkorrektur. Es wird gebeten, diese sofort durchzusehen und an Herrn Professor Behrens zurückzusenden. In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Abbildungen können in der Regel nicht aufgenommen werden.

Herausgeber und Verlag

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Sobem erschien :

Lehrbuch der organischen Chemie

Von Professor CARL R. NOLLER, Department of Chemistry and Chemical Engineering Stanford University, Stanford, Cal./USA

Übersetzt von H. MAYER-KAUFF und P. STEPHAN

Mit 106 Textabbildungen. VIII, 1018 Seiten Gr.-8°. 1960.

Ganzleinen DM 36,—

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung · Alkane · Alkene. Cyclische Kohlenwasserstoffe · Erdgas, Erdöl und ihre Folgeprodukte · Alkohole. Ester anorganischer Säuren · Alkylhalogenide. Grignard-Verbindungen · Synthese von Alkanen und Alkenen. Alkine (Acetylene) · Äther · Carbonsäuren und ihre Derivate. Orthoester · Wachse, Fette und Öle · Aldehyde und Ketone · Aliphatische Stickstoffverbindungen · Aliphatische Schwefelverbindungen · Proteine, Aminosäuren und Peptide · Derivate der Kohlensäure und Thiokohlensäure · Stereoisomerie · Kohlenhydrate · Benzol und seine Homologen. Vorkommen der aromatischen Verbindungen · Halogenderivate der aromatischen Kohlenwasserstoffe · Aromatische Nitroverbindungen. Mechanismus der aromatischen Substitution · Aromatische Sulfonsäuren und ihre Derivate · Aromatische Amine · Diazoniumsalze und Diazoverbindungen · Phenole, Aminophenole und Chinone · Aromatische Alkohole, Arylalkylamine, Aldehyde und Ketone. Stereochemie der Oxime · Aromatische Carbonsäuren und ihre Derivate · Arylalkane. Freie Gruppen. Arylalkene und Arylalkine. Diphenyl und seine Derivate · Kondensierte aromatische Kohlenwasserstoffe und ihre Derivate · Heterocyclische Verbindungen. Alkaloide · Schwingungs- und Elektronensprung-Absorptionsspektren. Kern- und Elektronenspin-Resonanz · Farbe, Farbstoffe und Färben. Organische Pigmente · Diene, Kautschuk und synthetischer Kautschuk · Chlorierte und fluorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe · Ungesättigte Alkohole, mehrwertige Alkohole und ihre Derivate. Aminoalkohole und Polyamine · Hydroxy-, ungesättigte, halogenierte und Aminocarbonylverbindungen. Dicarbonylverbindungen · Halogen-, Hydroxy- und Aminosäuren; ungesättigte Säuren · Polycarbonsäuren · Ketosäuren · Alicyclische Verbindungen, Terpene und Steroide · Organische Peroxyde. Autoxydation und Antioxydantien · Metallorganische Verbindungen · Phosphor- und Siliciumverbindungen · Namen- und Sachverzeichnis · Am Schluß des Bandes: Periodensystem der Elemente und Internationale Atomgewichte.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

